202135825

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202135825 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：109147197　(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 31 日

(51)Int. Cl.：*A61K31/519 (2006.01)*　*A61K31/137 (2006.01)*
A61K9/10 (2006.01)　*A61K47/14 (2006.01)*
A61K47/44 (2017.01)　*A61P17/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/12/31　美國　62/955,847
2020/08/17　美國　63/066,717
2020/10/01　美國　63/086,275
2020/10/01　美國　63/086,442

(71)申請人：美商維恩治療股份有限公司 (美國) VYNE THERAPEUTICS INC.　(US)
美國

(72)發明人：艾略特　羅素 ELLIOTT, RUSSELL (US)；海索特　友翰 HAZOT, YOHAN (IL)；溫克爾　葛瑞斯 WINCKLE, GARETH (GB)；馬古力斯　艾瑞爾 MARGULIS, ARIEL (IL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：247 項　圖式數：17　共 365 頁

(54)名稱

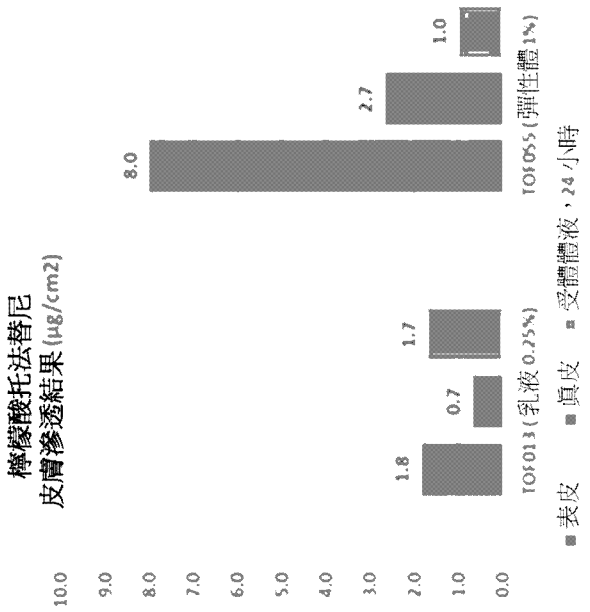
含托法替尼（Ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ）之基於彈性體的無水凝膠調配物

(57)摘要

本發明係關於含有托法替尼(tofacitinib)及或芬戈莫德(fingolimod)之新穎局部調配物，其可用於治療皮膚疾患，諸如異位性皮炎、牛皮癬及濕疹。

The present disclosure relates to novel topical formulations containing a tofacitinib and or a fingolimod that are useful for treating dermatological conditions, such as atopic dermatitis, psoriasis, and eczema.

指定代表圖：


檸檬酸托法替尼
皮膚滲透結果 (μg/cm2)
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
1.8
0.7
1.7
8.0
2.7
1.0
TOF013 (乳液 0.25%)
TOF055 (彈性體 1%)
表皮
真皮
受體體液，24 小時

【圖 1A】

202135825

【發明摘要】

【中文發明名稱】含托法替尼(TOFACITINIB)之基於彈性體的無水凝膠調配物

【英文發明名稱】TOFACITINIB-CONTAINING ANHYDROUS ELASTOMER-BASED GEL FORMULATIONS

【中文】

本發明係關於含有托法替尼(tofacitinib)及或芬戈莫德(fingolimod)之新穎局部調配物，其可用於治療皮膚疾患，諸如異位性皮炎、牛皮癬及濕疹。

【英文】

The present disclosure relates to novel topical formulations containing a tofacitinib and or a fingolimod that are useful for treating dermatological conditions, such as atopic dermatitis, psoriasis, and eczema.

【指定代表圖】圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】含托法替尼(TOFACITINIB)之基於彈性體的無水凝膠調配物

【英文發明名稱】TOFACITINIB-CONTAINING ANHYDROUS ELASTOMER-BASED GEL FORMULATIONS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 異位性皮炎(AD)為一種常見炎症性皮膚疾患，其影響著全世界的成人及兒童。發作通常發生在兒童期。診斷係基於皮膚病變之臨床徵象、形態及分佈以及病史特徵。AD與高社會經濟負擔相關聯，從而影響醫療資源之使用及與患者健康相關之生活品質(HRQoL)。瘙癢為AD之常見症狀，且對患者HRQoL，尤其心理健康及睡眠品質產生負面影響。

【0002】 局部劑，包括潤膚劑、皮質類固醇及鈣調磷酸酶抑制劑(CNI)，為AD療法之主要手段。其他治療包括精製煤焦油、局部及經口抗生素、光照療法及全身性免疫抑制劑。當前療法之可能侷限性包括非類固醇局部治療之效力不足、對施用至特定身體區域之限制、「類固醇及CNI恐懼症」以及施用部位反應。潛在長期安全性隱患包括全身性副作用及因局部皮質類固醇所致之皮膚萎縮(紋狀及其他萎縮性變化)，以及CNI感染風險增高。

【0003】 牛皮癬為影響全世界至少100,000,000個體之皮膚及關節的另一慢性疾病。不存在治癒方法，且可藉由生活方式措施，諸如保濕及控制壓力來控制症狀。該疾病導致顯著罹病率。其主要特徵中一些為發炎、鱗狀且往往損傷外形之皮膚病變，以及手腳關節之關節炎。通常，在皮膚病變中，表皮角化細胞之分化改變伴隨角化細胞過度增殖。T細胞及嗜中性球明顯浸潤為牛皮癬性皮膚特有的，且直接涉及受影響組織之炎性狀態。此外，皮膚毛細血管明顯增加為牛皮癬之典型現象。

【0004】　另外，該疾病引起牛皮癬性皮膚病變，非常瘙癢，且可能導致嚴重抓撓及外形損傷。該疾病之各種體現不僅引起皮膚損害，而且干擾患病者之許多日常活動。因此，該疾病亦在許多患者中引起相當大的心理罹病率。

【0005】　牛皮癬之當前療法包括消炎劑，諸如類固醇、特定消炎性細胞介素及趨化介素，以及作為抗自身免疫療法之劑。儘管此等療法中有若干種提供了減輕，但許多種具有不合需要之副作用，且無一提供治癒。

【0006】　濕疹為皮炎或真皮炎症之一種形式。術語濕疹廣泛應用於以發紅、皮膚水腫(腫脹)、瘙癢及乾燥、硬結、剝落、起泡、開裂、溢膿或出血症狀中之一或多種為特徵的多種持續性皮膚疾患。

【0007】　由於濕疹有許多主要原因，故可改變治療。濕疹不可治癒。存在一些受限治療選擇，且包括例如：保濕劑、局部皮質類固醇、光照療法及免疫療法藥物。然而，認為長期使用局部皮質類固醇會增高可能產生副作用之風險，且高濃度類固醇可能被吸入身體中。其免疫抑制作用亦可導致繼發性皮膚感染。

【0008】　AD歸因於遺傳、環境及免疫因素之間的相互作用。特定言之，T輔助細胞(Th)2細胞介素介白素(IL)-4、IL-5、IL-13及IL-31牽涉AD之發病機制。詹納斯激酶(Janus kinase，JAK)信號轉導子及轉錄活化子(STAT)途徑被眾多細胞介素及生長因子用於信號轉導。

【0009】　托法替尼(tofacitinib)為小分子JAK抑制劑。托法替尼已顯示直接抑制諸如IL-4之細胞介素，且引起角化細胞中之JAK-STAT信號傳導快速衰減。托法替尼軟膏在II期研究中亦顯示對患有輕度至中度慢性斑塊狀牛皮癬(Ports等人, 2013)及AD (Bissonette等人, 2016)之患者有治療效應。

【0010】　芬戈莫德(fingolimod)為一種來源於真菌代謝物多球殼菌素(myriocin)之免疫調節藥物。芬戈莫德為使淋巴結中之淋巴細胞螯合，從而防止

其促成自體免疫反應的神經鞘胺醇-1-磷酸受體調節劑。芬戈莫德為用於控制復發型MS (例如復發緩解型MS-RRMS)之若干疾病緩解療法之一。芬戈莫德在活體內藉由神經鞘胺醇激酶2進行快速磷酸化以產生磷酸芬戈莫德，其以高親和力(0.3-3.1 nM)結合至五種S1P受體中之四種(S1P1及S1P3-5)。磷酸芬戈莫德充當S1P1、S1P3、S1P4及S1P5受體之非選擇性促效劑(對S1P2缺乏活性)。其充當S1P受體之功能拮抗劑，從而引起結合之S1P受體之不可逆內在化及降解(因而防止其再循環回細胞表面)。芬戈莫德亦為神經鞘胺醇激酶1 (SphK1)之競爭性抑制劑。

【0011】 據信肥大細胞涉及異位性皮炎之發病機制。人類肥大細胞為異位性皮炎患者中之主要介白素22 (IL-22)生產者。皮膚肥大細胞含有並釋放介白素，尤其是TNF-α。肥大細胞在去顆粒後將其分泌顆粒之內含物釋放至其周圍。此等顆粒介質或從頭合成介質中有許多參與瘙癢發展。牛皮癬及異位性皮炎以及小鼠及大鼠實驗模型中之病變皮膚中之肥大細胞與感覺神經之間增加之形態接觸支持肥大細胞-感覺神經通訊在後繼瘙癢中之作用。如所提及，芬戈莫德為神經鞘胺醇激酶1 (SphK1)之競爭性抑制劑及S1PR1、S1PR3、S1PR4、S1PR5而非S1PR2之功能拮抗劑。其可能下調異位性皮炎中之肥大細胞浸潤及去顆粒。

【0012】 絲聚蛋白表現在AD患者中被下調。已報告S1P誘導Ca2+信號傳導，此為表皮及角化細胞分化之關鍵過程。Ca2+自ER及高爾基體儲器之受調控釋放，以及Ca2+經由Ca2+可滲透離子通道流入，誘導與角化細胞分化相關之基因，諸如角蛋白1及10、絲聚蛋白及兜甲蛋白(loricrin)的轉錄。S1P之結構類似物芬戈莫德因而可能經由Ca2+信號傳導上調絲聚蛋白產物。芬戈莫德藉由減少炎性細胞向真皮浸潤以及後繼減少趨化介素可能阻止趨化介素下調絲聚蛋白。

【0013】 據悉，S1P及芬戈莫德可在活體外調節某些中心樹突狀細胞功能(遷移、細胞介素分泌)。發現成熟樹突狀細胞遷移至S1P，此現象與成熟樹突狀細

胞中S1P1及S1P3上調有關。在活體內成熟樹突狀細胞中大規模誘導S1P1表現(38倍)。在活體外及活體內施用S1P類似物芬戈莫德可能嚴重阻礙S1P之遷移誘導效應。芬戈莫德因此可下調樹突狀細胞介導之炎症，並減少AD中郎格罕氏細胞之抗原俘獲。

【0014】 在許多情況下，傷口癒合不完美；從而導致形成瘢痕。試圖加速癒合過程可能導致瘢痕形成發生率升高。當傷口被細菌感染時，癒合過程變得更具挑戰性，且可能花費更久時間。不當治療後更通常造成瘢痕。

【0015】 許多其他局部病症涉及炎症，而能解決炎症並治療或改善病症、同時避免或減少全身性及皮膚相關副作用的產品將為有利的，並且可改良患者對治療之順應性。

【0016】 需要短治療時段、安全、被良好耐受且預防AD、牛皮癬、濕疹誘發之病變以及瘙癢及瘢痕發生及/或降低其嚴重程度等級或發生率，同時避免全身及皮膚相關副作用的產品將為有利的，並且可改良患者對治療之順應性。

【發明內容】

【0017】 在一或多個實施例中，提供一種組合物，該組合物係用以治療或減輕詹納斯激酶(JAK)相關疾患及或神經鞘胺醇-1-磷酸受體及或CB1受體相關疾患或病症之症狀。在一些實施例中，該組合物係局部施用，在一些實施例中經口施用，在一些實施例中經局部及經口施用。在一或多個實施例中，該組合物包含載劑及一或多種活性醫藥成分(活性劑)。在一些實施例中，該活性劑包含JAK抑制劑。在一些實施例中，該活性劑包含神經鞘胺醇-1-磷酸受體促效劑及或CB1受體拮抗劑。在一些實施例中，該活性劑為JAK抑制劑(例如托法替尼)及神經鞘胺醇-1-磷酸受體促效劑及或CB1受體拮抗劑(例如芬戈莫德)之組合。

【0018】 在一或多個實施例中，提供一種局部組合物，該局部組合物包含托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽及托法替尼懸浮在其中之載劑，以治療或減輕

詹納斯激酶(JAK)相關疾患，諸如異位性皮炎、牛皮癬及濕疹之症狀。

【0019】 在一或多個實施例中，藉由將托法替尼遞送至皮膚或黏膜或毛囊上或之中來達成投與包含托法替尼之組合物的效果。在一或多個實施例中，透過皮膚、黏膜或毛囊之全身滲透率低。在一或多個實施例中，透過皮膚、黏膜或毛囊之全身滲透率為施用至皮膚之托法替尼的少於約10%、少於約9%、少於約8%、少於約7%、少於約6%、少於約5%、少於約4%、少於約3%、少於約2%、少於約1.8%、少於約1.7%、少於約1.6%、少於約1.5%、少於約1.4%、少於約1.3%、少於約1.2%、少於約1.1%、少於約1%、少於約0.8%、少於約0.6%、少於約0.5%、少於約0.4%、或少於約0.1%。在一或多個實施例中，托法替尼施用至皮膚、黏膜或毛囊後之平均最大血漿濃度小於5 ng/mL或為約5 ng/mL。在一或多個實施例中，托法替尼施用至皮膚、黏膜或毛囊後之最大血漿濃度為約1.5 ng/mL至約6.2 ng/mL。在一或多個實施例中，皮膚滲透率為約0.1 μg/cm2至約8 μg/cm2、或約0.1 μg/cm2至約6 μg/cm2、或約0.1 μg/cm2至約5 μg/cm2、或約0.1 μg/cm2至約4 μg/cm2、或約0.2 μg/cm2至約4 μg/cm2、或約0.3 μg/cm2至約3.8 μg/cm2、或約0.4 μg/cm2至約3.6 μg/cm2、或約0.5 μg/cm2至約3.4 μg/cm2、或約0.6 μg/cm2至約3.2 μg/cm2、或約0.7 μg/cm2至約3 μg/cm2、或約0.8 μg/cm2至約2.8 μg/cm2、或約0.9 μg/cm2至約2.6 μg/cm2、或約1 μg/cm2至約2.5 μg/cm2、或約0.2 μg/cm2至約0.6 μg/cm2、或約0.3 μg/cm2至約0.7 μg/cm2、或約0.4 μg/cm2至約0.8 μg/cm2、或約0.3 μg/cm2至約1.5 μg/cm2、或約0.3 μg/cm2至約1 μg/cm2、或約0.2 μg/cm2、或約0.3 μg/cm2、或約0.4 μg/cm2、或約0.5 μg/cm2、或約0.6 μg/cm2、或約0.7 μg/cm2、或約0.8 μg/cm2、或約0.9 μg/cm2、或約1 μg/cm2、或約1.2 μg/cm2、或約1.3 μg/cm2、或約1.4 μg/cm2、或約1.5 μg/cm2、或約1.6 μg/cm2、或約1.7 μg/cm2、或約1.8 μg/cm2、或約1.9 μg/cm2、或約3 μg/cm2、或約3.1 μg/cm2、或約3.2 μg/cm2、或約3.3 μg/cm2、或約3.4 μg/cm2、

或約3.5 μg/cm2、或約3.6 μg/cm2、或約3.7 μg/cm2、或約3.8 μg/cm2、或約3.9 μg/cm2、或約4 μg/cm2或此等範圍內之任何其他數值。在一或多個實施例中，托法替尼施用至皮膚、黏膜或毛囊後之最大血漿濃度為以重量計佔施用劑量之約0.1%至約8%、或以重量計佔施用劑量之約0.1%至約6%、或以重量計佔施用劑量之約0.1%至約5%、或以重量計佔施用劑量之約0.1%至約4%、或約0.2%至約4%、或約0.3%至約3.8%、或約0.4%至約3.6%、或約0.5%至約3.4%、或約0.6%至約3.2%、或約0.7%至約3%、或約0.8%至約2.8%、或約0.9%至約2.6%、或約1%至約2.5%、或約0.2%至約0.6%、或約0.3%至約0.7%、或約0.4%至約0.8%、或約0.3%至約1.5%、或約0.3%至約1%、或以重量計佔施用劑量之約0.2%、或約0.3%、或約0.4%、或約0.5%、或約0.6%、或約0.7%、或約0.8%、或約0.9%、或約1%、或約1.2%、或約1.3%、或約1.4%、或約1.5%、或約1.6%、或約1.7%、或約1.8%、或約1.9%、或約3%、或約3.1%、或約3.2%、或約3.3%、或約3.4%、或約3.5%、或約3.6%、或約3.7%、或約3.8%、或約3.9%、或約4%或此等範圍內之任何其他數值。在一或多個實施例中，透過皮膚、黏膜或毛囊之全身遞送或全身滲透可補充由非全身遞送至皮膚、黏膜或毛囊上及之中產生的效應。

【0020】　在一或多個實施例中，托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽經微粉化。在一或多個實施例中，其經囊封。在一或多個實施例中，該活性劑係囊封於粒子、微粒、奈米粒子、微膠囊、微球體、奈米膠囊、奈米球體、脂質體、類脂質體(niosome)、聚合物基質、二氧化矽凝膠、石墨、奈米晶體或微海綿中。此種粒子可具有不同的功能，諸如(1)防止藥物降解；(2)調節藥物自組合物釋放速率；(3)控制皮膚滲透輪廓；及(4)由於自囊封粒子控制釋放活性劑而減輕不良作用。囊封描述於美國公開案第2015/0209296號中，該案係以引用之方式併入。在與前述一或多者相關之一或多個實施例中，諸如托法替尼之活性成分

與諸多固體多孔微載劑(各自具有疏水性表面)締合。在一或多個其他實施例中，固體多孔微載劑包含選自由以下組成之群的材料：疏水性表面改質二氧化矽、多孔聚苯乙烯、多孔聚醯胺、多孔疏水性纖維素及多孔聚四氟乙烯。在一或多個實施例中，微載劑具有保留活性成分之多孔結構、疏水性表面，且在化學上與活性成分無反應性。在一或多個其他實施例中，該疏水性囊封劑包含選自由以下組成之群的材料：礦物油、石油膠、合成蠟、天然蠟及矽酮油。在一或多個實施例中，平均囊封粒徑小於約95微米、小於約75微米、小於約50微米或小於約25微米。

【0021】 在一或多個實施例中，托法替尼之粒徑表示為D50。D50意謂粒徑小於D50值之粒子部分為50%。在一些實施例中，托法替尼之D50為約2-7微米，例如約2-3微米。

【0022】 在一或多個其他實施例中，托法替尼之粒徑表示為D90。D90意謂粒徑小於D90值之粒子部分為90%。在一些實施例中，托法替尼之D90為約3-20微米，例如約4-6微米。

【0023】 在一些實施例中，托法替尼之D90粒徑小於約22微米、約20微米、約18微米、約16微米、約14微米、約12微米、約10微米、約8微米、約7微米或約6微米。在一些實施例中，托法替尼之D90粒徑為約10微米、約9微米、約8微米、約7微米、約6微米、約5微米、約4微米、約3微米或約2微米。

【0024】 在一或多個實施例中，提供一種局部組合物，該局部組合物包含芬戈莫德或其醫藥學上可接受之鹽及載劑。

【0025】 在一或多個實施例中，藉由將芬戈莫德遞送至皮膚或黏膜或毛囊上或之中來達成投與包含芬戈莫德之組合物的效果。在一或多個實施例中，透過皮膚、黏膜或毛囊之全身滲透率低。在一或多個實施例中，透過皮膚、黏膜或毛囊之全身滲透率為施用至皮膚之芬戈莫德的少於約20%、少於約15%、少於

約10%、少於約9%、少於約8%、少於約7%、少於約6%、少於約5%、少於約4%、少於約3%、少於約2%、少於約1.8%、少於約1.7%、少於約1.6%、少於約1.5%、少於約1.4%、少於約1.3%、少於約1.2%、少於約1.1%、少於約1%、少於約0.8%、少於約0.6%、少於約0.5%、少於約0.4%或少於約0.1%。

【0026】 在一或多個實施例中，芬戈莫德係懸浮於載劑中。在一或多個實施例中，芬戈莫德或其醫藥學上可接受之鹽未經微粉化。在一些實施例中，芬戈莫德或芬戈莫德鹽之D90為約70至約25微米，例如約60-40微米或約35-25微米，諸如約50、或約40、或約30微米。

【0027】 在一或多個實施例中，芬戈莫德或其醫藥學上可接受之鹽經微粉化。在一些實施例中，微粉化芬戈莫德或芬戈莫德鹽之D90為約3-20微米，例如約4-8微米。在一些實施例中，芬戈莫德或芬戈莫德鹽之D90粒徑小於約22微米，例如約20微米、約18微米、約16微米、約14微米、約12微米或約10微米。在一些實施例中，其小於約10微米，例如約9微米、約8微米、約7微米、約6微米、約5微米、約4微米、約3微米或約2微米。

【0028】 在一或多個實施例中，提供一種組合物，該組合物包含芬戈莫德及芬戈莫德懸浮或實質上懸浮於其中之載劑。

【0029】 在一些實施例中，芬戈莫德係呈奈米粒子形式懸浮。在一些實施例中，載劑包含芬戈莫德奈米粒子。

【0030】 在一些實施例中，至少約95%之芬戈莫德不呈聚集物形式存在。在一些實施例中，少於約5%、或4%、或3%、或2%、或1%之組合物包含芬戈莫德聚集物。在一或多個實施例中，載劑組合物不含或基本上不含或實質上不含芬戈莫德聚集物。

【0031】 在一或多個實施例中，芬戈莫德經囊封。

【0032】 芬戈莫德可溶於有機溶劑中，諸如乙醇、DMSO及二甲基甲醯胺，

且微溶於水中。在一些實施例中，芬戈莫德溶解或部分溶解於該組合物中。在一些實施例中，溶解於該載劑或組合物中之芬戈莫德之量以佔該載劑或組合物中芬戈莫德總量之比例計不超過約0.005%、或不超過約0.05%、或不超過約0.1%、或不超過約0.2%、或不超過約0.3%、不超過約0.4%、或不超過約0.5%、或不超過約0.6%、或不超過約0.7%、或不超過約0.8%、或不超過約0.9%、或不超過約1%、或不超過約2%、或不超過約3%、或不超過約4%、或不超過約5%、或不超過約7.5%、或不超過約10%、或不超過約12.5%、或不超過約15%、或不超過約20%。

【0033】 在一或多個實施例中，芬戈莫德為化學穩定的，例如至少一個月、或至少2個月、或至少3個月、或至少6個月、或至少9個月、或至少12個月、或至少15個月、或至少18個月、或至少21個月或至少24個月。舉例而言，在一些實施例中，芬戈莫德在25℃下化學穩定至少3個月。在一些實施例中，當在25℃下儲存3個月時，以質量計至少90%之芬戈莫德或其鹽存在於該組合物中。在一些實施例中，當在25℃下儲存3個月時，以質量計至少約95%之芬戈莫德或其鹽存在於該組合物中。在一些實施例中，當在25℃下儲存3個月時，以質量計至少約98%之芬戈莫德或其鹽存在於該組合物中。

【0034】 在一些實施例中，局部施用芬戈莫德之全身暴露比經口施用相同量時低得多。在一些實施例中，全身暴露低至少約20倍。在一些實施例中。在一些實施例中，全身暴露低至少約70倍、低至少約100倍、低至少約200倍、低至少約400倍、或低至少約500倍。

【0035】 在一或多個實施例中，組合物為凝膠、糊劑、洗液、乳膏、肥皂、噴霧、面罩、貼片、粉劑、髮蠟、軟膏、油、泡沫或奶凍。在一或多個實施例中，組合物為疏水性的。在一或多個實施例中，組合物包含疏水性油及蠟。在一或多個實施例中，組合物包含脂肪醇。在一或多個實施例中，組合物包含疏

水性油及蠟。在一或多個實施例中，組合物包含脂肪酸。在一或多個實施例中，組合物不含表面活性劑。

【0036】 在一或多個實施例中，在與JAK相關疾患(病症)及或神經鞘胺醇-1-磷酸受體(S1PR)相關疾患及或CB1受體(CB1R)相關疾患(下文稱為「JAK/S1PR/CB1R相關疾患」)相關之症狀發作前預防性地給與該組合物。在一或多個實施例中，在與JAK/S1PR/CB1R相關疾患相關之症狀開始時投與該組合物。在一或多個實施例中，在與JAK/S1PR/CB1R相關疾患相關之症狀的第一週、前兩週、前三週、第一個月、前五週、前六週、前七週、前八週、前九週、前十週、前十一週或前十二週或一些類似時段(其可包括一週之一部分，諸如一天、兩天、三天、四天、五天或六天)投與該組合物。在一或多個實施例中，在與JAK/S1PR/CB1R相關疾患相關之症狀開始前一、二、三、四、五、六、七或八週投與該組合物。在一些實施例中，每日施用一次該組合物。在一些實施例中，每日施用兩次該組合物。在一些實施例中，每日施用至少一次該組合物，持續至少7天。在一些實施例中，每日施用至少一次該組合物，持續至少14天。在一些實施例中，每日施用至少一次該組合物，持續至少4週。在一些實施例中，每日施用至少一次該組合物，持續至少8週。在一些實施例中，每日施用至少一次該組合物，持續至少12週、至少16週、至少20週、至少6個月、至少12個月。在一些實施例中，在初始治療時段後將該組合物作為維持劑量施用。在一些實施例中，在不連續日施用維持劑量。在一些實施例中，隔日施用維持劑量。在一些實施例中，每週施用兩次維持劑量。

【0037】 在一或多個實施例中，JAK相關疾患可包括：自體免疫疾病、免疫系統功能障礙、病毒性疾病、過敏性疾病、皮膚病、IL-6途徑相關疾病、免疫反應、過度增殖性病症或癌症。

【0038】 在一或多個實施例中，JAK相關疾患之非限制性實例為禿髮、全部

禿髮、全身禿髮、異位性皮炎、牛皮癬、白癜風、自體免疫性大疱性皮膚病症(諸如尋常性天疱瘡(PV)或大疱性類天疱瘡(BP))、皮疹、皮膚刺激、皮膚敏化(例如接觸性皮炎或過敏性接觸性皮炎)、慢性非典型嗜中性皮膚病伴隨脂肪代謝障礙及體溫升高(CANDLE)、掌蹠膿疱症、魚鱗癬、濕疹、光化性角化病、瘙癢、紅斑痤瘡及痤瘡。

【0039】 在一或多個實施例中，JAK相關疾患之非限制性實例為克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、艾-古二氏症候群(Aicardi-Goutières syndrome)、凍瘡狼瘡、嬰兒期發作型干擾素基因刺激物相關性血管病(SAVI)、辛格爾頓-默騰症候群(Singleton-Merten syndrome)、視網膜血管病變伴隨大腦腦白質病變、自體免疫性葡萄膜炎、多發性硬化、類風濕性關節炎、青少年關節炎、I型糖尿病、狼瘡、全身性硬化、炎症性腸病、自體免疫性甲狀腺病、同種異體移植排斥、移植物對抗宿主疾病、同種異體移植排斥反應或移植物對抗宿主反應、埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus，EBV)、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV 1、水痘、帶狀疱疹病毒(VZV)或人乳頭狀瘤病毒(HPV)疾病、骨髓增殖性腫瘤、真性紅血球增多症、艾-古二氏症候群、全身性紅斑狼瘡、實體腫瘤、晚期惡性腫瘤、轉移性癌症、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、骨髓纖維化、乳癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、前列腺癌、腎癌、肝癌、胰臟癌、胃癌、肺癌、頭頸癌、神經膠質母細胞瘤、白血病、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、氣喘、食物過敏、鼻炎、卡斯爾曼病(Castleman's disease)及卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)。

【0040】 在一或多個實施例中，JAK相關疾患可包括過度增殖性病症或皮膚癌。在一或多個實施例中，皮膚癌之非限制性實例為角化細胞癌、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、莫克爾氏細胞癌(Merkel cell cancer)、黑色素瘤、皮膚淋巴瘤、卡波西氏肉瘤、皮膚附件腫瘤及肉瘤。

【0041】 在一或多個實施例中，提供一種預防、治療或改善個體之與JAK相關疾患相關之症狀的方法，其包括在症狀之前局部投與JAK抑制劑。在一些實施例中，在症狀期間投與JAK抑制劑。在一些實施例中，在症狀減輕之後繼續投與一定時段，諸如之後一、二、三或四週。在一些實施例中，組合物包含載劑及JAK抑制劑，例如托法替尼(呈鹼或其醫藥學上可接受之鹽形式)。在一些實施例中，組合物包含載劑及托法替尼(呈鹼或其醫藥學上可接受之鹽形式)及額外活性劑。在一些實施例中，額外活性劑為芬戈莫德、抗組胺劑、皮質類固醇、類視色素、止癢劑、麻醉劑、非類固醇消炎藥(NSAID)、抗生素、抗病毒劑、抗真菌劑、JAK抑制劑、抗癢劑、抗刺激劑或其組合。在一些實施例中，額外活性劑為免疫抑制劑、前藥、抗贅生劑、神經鞘胺醇-1-磷酸受體促效劑、CB1受體拮抗劑或其組合。

【0042】 在一或多個實施例中，使用JAK抑制劑，例如托法替尼(呈鹽(例如檸檬酸托法替尼)或鹼形式)來治療或改善病症，諸如毛囊炎、癤病、毛角化病、化膿性汗腺炎、壞疽性膿皮病、苔癬化病症(例如扁平苔癬、硬化性苔癬、慢性單純性苔癬)、神經性皮炎、原發性瘢痕性禿髮(諸如毛髮扁平苔癬及前額纖維化禿髮)及蜂窩組織炎。術語苔癬化分類為繼發性皮膚病變，其中注意到皮膚增厚、色素過度沈著及皮膚紋理過大之特徵要素。苔癬化可進一步分成原發性及繼發性類型。原發性苔癬化意指慢性單純性苔癬，亦稱為侷限性神經性皮炎。繼發性苔癬化發生在異位性皮炎、傳染性濕疹性皮膚病、牛皮癬、牛皮癬狀皮膚病、乾燥病、毛髮紅糠疹、汗孔角化病、贅生物生長、焦慮及強迫症。在一或多個實施例中，使用JAK抑制劑與額外活性劑組合來治療或改善此等病症中之任一者。

【0043】 在一或多個實施例中，抗組胺劑為例如阿司咪唑(astemizole)、阿紮他定(azatadine)、氮卓斯定(azelastine)、溴苯海拉明(bromodiphenhydramine)、溴

非尼拉明(brompheniramine)、卡比沙明(carbinoxamine)、驅特異(cetirizine)、氯環嗪(chlorcyclizine)、可利汀(clemastine)、氯森(chlorothen)、賽克利嗪(cyclizine)、塞庚啶(cyproheptadine)、地洛他定(desloratadine)、右溴苯那敏(dexbrompheniramine)、二甲茚定(dimethindene)、二苯拉林(diphenylpyraline)、苯吡拉明(doxylamine)、非索非那定(fexofenadine)、羥嗪(hydroxyzine)、異西噴地(isothipendyl)、氯雷他定(loratadine)、美沙吡林(methapyrilene)、孟魯司特(montelukast)、苯茚胺(phenindamine)、非利拉明(pheniramine)、苯托沙敏(phenyltoloxamine)、抗感明(prophenpyridamine)、吡拉明(pyrilamine)、特非那定(terfenadine)、西尼二胺(thenyldiamine)、桑西胺(thonzylamine)、曲美拉嗪(trimeprazine)、曲普利啶(triprolidine)及其醫藥學上可接受之鹽，諸如馬來酸阿紮他定、鹽酸非索非那定、鹽酸羥嗪、鹽酸異西噴地(塞海司定(theruhistin))、鹽酸美沙吡林、孟魯司特鈉、酒石酸鹽、馬來酸非利拉明、檸檬酸苯托沙敏、馬來酸抗感明、馬來酸吡拉明、鹽酸西尼二胺、曲美拉嗪、鹽酸曲普利啶、布克立嗪(buclizine)、地氯雷他定(desloratidine)、依巴斯汀(ebastine)、依美斯汀(emedastine)、依匹斯汀(epinastine)、酮替芬(ketotifen)、左卡巴斯汀(levocabastine)、左西替利嗪(levocetirizine)、克敏能(loratidine)、美喹他嗪(mequitazine)、咪唑斯汀(mizolastine)、奧洛他定(olopatadine)、奧沙米特(oxatomide)、特非尼定(terfenidine)、其醫藥學上可接受之鹽、異構體或前藥、美吡拉敏(mepyramine)、安他唑啉(antazoline)、氯茶鹼二苯安明(dimenhydrinate)、美其敏(meclizine)、西那利定(thenaldine)、阿利馬嗪(alimemazine)、酮替芬、阿伐斯汀(acrivastine)、恩布拉敏(embramine)、右氯苯那敏(dexchlorpheniramine)、苯海拉明(diphehnydramine)、米索斯汀(misolastine)、芬尼達明(phenidamine)、苯海拉明、神寧健(doxepin)、馬來酸吡利拉明(phrilamine maleate)、氯芬尼拉明(chlorpheniramine)、曲吡那敏

(tripelennamine)、吩噻嗪(phenothiazine)、鹽酸普魯米嗪(promethazine hydrochloride)、馬來酸二甲茚定或者其中兩者或更多者之混合物。

【0044】 在一或多個實施例中，皮質類固醇為例如丙酮化合物、二丙酸阿氯米松(aclometasone dipropionate)、醛甾酮(aldosterone)、α-甲基地塞米松、安西那非(amcinafel)、安西那德(amcinafide)、安西縮松(amcinonide)、貝克每松(beclomethasone)、二丙酸貝克每松、倍他米松(betamethasone)、二丙酸倍他米松、倍他米松磷酸鈉、戊酸倍他米松、支氣管擴張劑、布地奈德(budesonide)、氯潑尼松(chloroprednisone)、醋酸氯潑尼松、環索奈德(ciclesonide)、克來諾龍(clescinolone)、丙酸氯倍他索(clobetasol proprionate)、戊酸氯倍他索、戊酸氯倍他索、氯倍他索-17-丙酸鹽、氯倍他松(clobetasone)-17-丁酸鹽、氯可特龍(clocortelone)、可體索(cortiso)、可體松(cortisone)、醋酸可體松、可體松、地塞米松、可托多松(cortodoxone)、地夫可特(deflazacort)、地夫奈特(defluprednate)、醋酸去氧皮質酮(desoxycorticosterone acetate)、去羥米松(desoxymethasone)、地塞米松、地塞米松磷酸鈉、磷酸地塞米松、二氯松(dichlorisone)、雙醋酸雙氟拉松(diflorasone diacetate)、戊酸雙氟可龍(diflucortolone valerate)、雙氟奈特(diflurprednate)、二丙酸HFA、氟倔諾龍(fluadrenolone)、氟西奈德(flucetonide)、丙酮化氟氯洛龍(fluclorolone acetonide)、氟氯奈德(flucloronide)、氟考汀丁酯(flucortine butylester)、氟考汀丁酯、氟考龍(flucortolone)、己酸氟考龍、氟氫可體松(fludrocortisone)、新戊酸氟美他松(flumethasone pivalate)、氟尼縮松(flunisolide)、丙酮化氟新龍(fluocinolone acetonide)、氟欣諾能(fluocinonide)、氟考龍(fluocortolone)、氟考龍氫化可體松-17-戊酸鹽、己酸氟考龍、新戊酸氟考龍、氟米龍(fluoromethalone)、丙酮化氟新諾龍(fluosinolone acetonide)、丙酮化氟新諾龍、氟培龍(fluperolone)、醋酸氟潑尼定(fluprednidene/fluprednylidene acetate)、醋酸

氟潑尼定、氟潑尼松龍(fluprednisolone)、氟拉諾龍(fluradrenolone)、丙酮化氟拉諾龍、氟替卡松(fluticasone)、糠酸氟替卡松、丙酸氟替卡松、福莫特羅(formoterol)、哈西縮松(halcinonide)、戊酸氫化可體松(hydrocortisone valerate)、丙酸鹵倍他索(halobetasol proprionate)、鹵美他松(halometasone)、氫可他酯(hydrocortamate)、氫化可體松、醋酸氫化可體松、丁酸氫化可體松、環戊基丙酸氫化可體松、戊酸氫化可體松、氫化可體松、布地奈德(budesonide)、氫化可體松-17-醋丙酸鹽、氫化可體松-17-丙丁酸鹽、氫化可體松-17-丁酸鹽、羥基-曲安西龍(triamcinolone)、甲羥孕酮(medrysone)、甲潑尼松(meprednisone)、甲基普賴蘇穠(methylprednisolone)、莫美他松(mometasone)、糠酸莫美他松、對氟米松(paramethasone)、潑尼卡酯(prednicarbate)、氯倍他松-17-丁酸鹽、普賴蘇穠(prednisolone)、普賴鬆(prednisone)、醋酸普賴鬆氫化可體松、羅氟奈德(rofleponide)、沙美特羅(Salmeterol)、替可體松(tixocortol)、新戊酸替可體松、替可體松普賴蘇穠、曲安西龍、丙酮曲安西龍、曲安西龍醇、六丙酮曲安西龍或者其中兩者或更多者之混合物。

【0045】 在一或多個實施例中，類視色素為例如視黃醇、視黃醛、全反式視黃酸以及其衍生物、異構體及類似物、依曲替酯(etretinate)、阿替雷汀(actiretin)、異維甲酸(isotretinoin)、阿達巴林(adapalene)、他紮羅汀(tazarotene)、維甲酸(tretinoin)、阿利維甲酸(alitretinoin)、seletinoid G或者其中兩者或更多者之混合物。

【0046】 在一或多個實施例中，提供一種載劑組合物，其適用於將活性劑局部遞送至皮膚或黏膜或體腔表面。在一些實施例中，活性劑懸浮或實質上懸浮。在一些實施例中，活性劑部分懸浮且部分溶解。在一或多個實施例中，活性劑係以醫藥學有效量(「PEA」)提供。PEA將視多種因素而定，包括欲治療或預防之病症、活性劑及個體。在一些實施例中，PEA可在低達約0.0001%或

約0.001%至高達約18%之範圍內。

【0047】 在一或多個實施例中，活性劑為JAK (詹納斯激酶)抑制劑。在一些實施例中，JAK抑制劑與一或多種其他活性劑組合提供，該一或多種其他活性劑例如可為第二JAK抑制劑或S1PR調節劑或促效劑及或CB1R拮抗劑，或者可為如熟習此項技術者應瞭解之可用於治療皮膚、黏膜或體腔病症之活性劑，諸如抗生素、抗真菌劑、抗組胺劑、消炎劑、非類固醇消炎藥(NSAIDS)、類固醇、類視色素、止癢劑、麻醉劑及其類似物。

【0048】 JAK包括JAK1、JAK2、JAK3及TYK2。其為能夠使自身(自磷酸化)或相鄰分子(轉磷酸化) (包括STAT)上之酪胺酸殘基磷酸化的細胞質酪胺酸激酶。後者為在JAK下游起作用之轉錄因子家族。在一些實施例中，JAK抑制劑為JAK 3抑制劑。在一些實施例中，其為JAK 1抑制劑。在一些實施例中，其為JAK 2抑制劑。在一些實施例中，其為TYK2抑制劑。在一些實施例中，其為針對任兩種或更多種JAK，諸如JAK 3及JAK 1之抑制劑。在一或多個實施例中，JAK抑制劑為托法替尼。在一些實施例中，托法替尼呈鹼形式提供。在一些實施例中，托法替尼呈鹽形式提供。在一些實施例中，其可呈鹽組合及鹼組合形式提供。

【0049】 在一或多個實施例中，提供一種組合物，該組合物包含托法替尼及托法替尼懸浮或實質上懸浮於其中之載劑。在一些實施例中，至少約99.9%之托法替尼懸浮於該組合物中。在一些實施例中，托法替尼為醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，托法替尼鹽包括檸檬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、草酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、棕櫚酸鹽、酒石酸鹽、己二酸鹽、月桂酸鹽及肉豆蔻酸鹽中之一或多種。在一些實施例中，托法替尼鹽為檸檬酸托法替尼。在一些實施例中，托法替尼鹽為己二酸托法替尼。在一些實施例中，托法替尼鹽為月桂酸托法替

尼。在一些實施例中，托法替尼鹽為肉豆蔻酸托法替尼。在一些實施例中，托法替尼為兩種或更多種鹽之組合或者一或多種鹽與托法替尼鹼之組合。在一些實施例中，托法替尼係均質懸浮。在一或多個實施例中，以組合物之重量計，托法替尼為至少約0.1%。在一些實施例中，其為至少0.2%。在一些實施例中，其為至少0.3%。在一些實施例中，其為約0.1%至約10%。在一些實施例中，其為0.2%至約5%。在一些實施例中，其為約0.3%至約3.5%。在一些實施例中，以組合物之重量計，其為0.3%至約3%、或為約0.3%至約2%、或為約0.3%至約1.2%、或為約0.4%至約1.0%、或為約0.45%至約0.8%、或為約0.5%至約0.75%。在一些實施例中，以組合物之重量計，其為約0.1%、或約0.15%、或約0.2%、或約0.25%、或約0.3%、或約0.35%、或約0.4%、或約0.45%、或約0.5%、或約0.55%、或約0.6%、或約0.65%、或約0.7%、或約0.75%、或約0.8%、或約0.9%、或約1.0%、或約1.1%、或約1.2%。在一些實施例中，以組合物之重量計，其為約1.3%、或約1.4%、或約1.5%、或約1.6%、或約1.7%、或約1.8%、或約1.9%、或約2.0%、或約2.25%、或約2.5%、或約2.75%、或約3.0%、或約3.5%、或約4.0%或約4.5%、或約5.0%、或約10.0%。在一些實施例中，以組合物之重量計，其為約0.4%至約1.8%。在一些實施例中，以組合物之重量計，其為約0.5%至約1.75%、或約0.6%至約1.7%、或約0.7%至約1.7%、或約0.5%至約1.6%、或約0.5%至約1.5%、或約0.5%至約1.4%、或約0.5%至約1.3%、約0.5%至約1.2%。在一些實施例中，以組合物之重量計，其為約0.5%至約0.7%。在一些實施例中，以組合物之重量計，其為約0.5%、或約0.6%或約0.7%。在一些實施例中，以組合物之重量計，托法替尼為約0.6%。舉例而言，當托法替尼為檸檬酸托法替尼時，則以重量計約1.1%之該檸檬酸鹽將提供相當於約0.6%之托法替尼劑量。在一或多個實施例中，活性劑係以本文中所提供之範圍內的任何數值之量存在。在一些實施例中，托法替尼係以上述量中之任一

者與至少一種額外活性劑(例如芬戈莫德)一起局部施用。在一或多個實施例中，當與例如芬戈莫德組合使用時，托法替尼之上述量可減少約0.1%、0.25%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、75%或80%。

【0050】 在一或多個實施例中，載劑適合於局部使用，諸如凝膠、或半固體、或可流動半固體、或軟膏、或液體、或泡沫、或奶凍、或乳膏、或洗液。在一或多個實施例中，載劑可為無水的。在一或多個實施例中，載劑可包含水。在一或多個實施例中，載劑可為乳液。在一些實施例中，乳液含水且在一些實施例中不含水。在其他實施例中，載劑不為乳液。在一或多個實施例中，載劑為凝膠。在一些實施例中，凝膠包含矽酮增稠劑。在一些實施例中，矽酮增稠劑包含交聯聚合物及矽酮。在一些實施例中，凝膠包含基於彈性體之調配物。在一些實施例中，凝膠包含油或溶劑及聚合劑，諸如膠凝劑。在一些實施例中，凝膠為無彈性體之油凝膠調配物。在一些實施例中，托法替尼經微粉化。在一些實施例中，托法替尼係呈奈米粒子形式懸浮。在一些實施例中，載劑包含托法替尼奈米粒子。在一些實施例中，該粒徑範圍表示為D90在約2 μm至約50 μm之間。在一些實施例中，D90在約5 μm至約50 μm之間。在一些實施例中，D90小於約25 μm，或為約24 μm、或約22 μm、或約20 μm、或約18 μm、或約16 μm、或約14 μm、或約12 μm或約11 μm。在一些實施例中，D90小於約10 μm，或為約9 μm、或約8 μm、或約7.5 μm、或約7 μm、或約6 μm、或約5 μm、或約4 μm、或約3 μm。在一或多個實施例中，表示為D90之平均均一粒徑範圍為小於約1 μm、或小於約0.75 μm、或小於約0.5 μm、或小於約0.25 μm、或小於約0.2 μm，或為約0.9 μm、或約0.8 μm、或約0.7 μm、或約0.6 μm、或約0.5 μm、或約0.4 μm、或約0.3 μm、或約0.25 μm、或約0.2 μm、或約0.15 μm或約0.1

μm。

【0051】 在一或多個實施例中，載劑或載劑組分可降低懸浮之托法替尼鹽或鹼或者芬戈莫德鹽或鹼聚集之可能性。在一些實施例中，減少聚集物數目。在一些實施例中，減小聚集物粒徑。在一些實施例中，降低聚集物頻率。在一或多個實施例中，提供一種載劑組合物，其中任何聚集物之數目及粒徑皆被視為不顯著。舉例而言，在一些實施例中，粒徑範圍在約40 μm至約100 μm之間的托法替尼粒子之平均數目為小於約50/mg。在一些實施例中，粒徑範圍在約100 μm與200 μm之間的粒子的平均數目為小於約10/mg。在一些實施例中，未偵測到或幾乎未偵測到大於200 μm之粒子。在一些實施例中，聚集物之平均粒徑為小於約175 μm、或小於約150 μm、或小於約125 μm、或小於約100 μm、或小於約75 μm、或小於約50 μm。在一些實施例中，至少約95%之托法替尼或芬戈莫德不呈聚集物形式存在。在一些實施例中，少於約5%之該組合物包含聚集物。在一些實施例中，少於約4%之該組合物包含聚集物。在一些實施例中，少於約3%之該組合物包含聚集物。在一些實施例中，少於約2%之該組合物包含聚集物。在一些實施例中，少於約1%之該組合物包含聚集物。在一或多個實施例中，載劑組合物不含或基本上不含或實質上不含聚集物。

【0052】 在一或多個實施例中，載劑包含至少一種彈性體及至少一種潤膚劑。以下提供潤膚劑之詳細清單。在一些實施例中，潤膚劑包括甘油酯油、分支鏈酯及分支鏈烴油中之一或多者。在一些實施例中，潤膚劑包括三酸甘油酯油、異丙酯以及飽和分支鏈烴油中之一或多者。

【0053】 在一或多個實施例中，載劑不具親水性。在一些實施例中，載劑不含或實質上不含親水性化合物。在一些實施例中，載劑不含或實質上不含揮發性親水性化合物，在一些實施例中，揮發性親水性化合物包括揮發性親水性推進劑。在一些實施例中，載劑不含或實質上不含表面活性劑。在一些實施例

中，載劑不含或實質上不含水。在一些實施例中，載劑不含或實質上不含防腐劑。在一些實施例中，載劑不含或實質上不含抗氧化劑。在一些實施例中，載劑不含或實質上不含清除劑。在一些實施例中，載劑不含或實質上不含其他穩定劑。在一些實施例中，載劑不含或實質上不含螯合劑。

【0054】 在一或多個實施例中，載劑包含不溶解活性劑(例如芬戈莫德)或JAK抑制劑(例如檸檬酸托法替尼)之滲透增強劑。在一或多個實施例中，載劑包含僅基本上溶解活性劑之滲透增強劑。在一或多個實施例中，載劑包含僅實質上溶解活性劑之滲透增強劑。在一或多個其他實施例中，載劑包含溶解活性劑之一部分的滲透增強劑。在一或多個實施例中，載劑包含不溶解活性劑(例如芬戈莫德)或JAK抑制劑(例如檸檬酸托法替尼)之化合物。在一或多個實施例中，載劑包含僅基本上溶解活性劑之化合物。在一或多個實施例中，載劑包含僅實質上溶解活性劑之化合物。在一或多個其他實施例中，載劑包含溶解活性劑之一部分的化合物。

【0055】 在一或多個實施例中，載劑不含或實質上不含溶解一定比例之活性劑(例如芬戈莫德或JAK抑制劑(例如托法替尼))的滲透增強劑，且在一些實施例中，載劑不含或實質上不含基本上溶解一定比例之例如JAK抑制劑(例如托法替尼)的化合物。在一些實施例中，滲透增強劑或該化合物可能溶解之總活性劑(例如芬戈莫德或JAK抑制劑(例如托法替尼))之比例為至少約15%。在一些實施例中，其為至少約10%、或至少約7.5%、或至少約5%、或至少約2.5%、或至少約1%、或至少約0.7%、或至少約0.6%、或至少約0.5%、或至少約0.4%、或至少約0.3%、或至少約0.2%、或至少約0.1%、或至少約0.05%、或至少約0.01%、或至少約0.005%、或至少約0.001%。在一些實施例中，其為約0.1%或更大。在一些實施例中，其為約0.01%或更大。在一些實施例中，其為約0.001%或更大。

【0056】 在一或多個實施例中，溶解於該載劑或組合物中之芬戈莫德鹽或鹼或者托法替尼鹽或鹼之量以佔該載劑或組合物中芬戈莫德鹽或鹼或者托法替尼鹽或鹼總量之比例計不超過約0.001%。在一些實施例中，溶解於該載劑或組合物中之托法替尼之量以佔該載劑或組合物中托法替尼總量之比例計不超過約0.01%。在一些實施例中，溶解於該載劑或組合物中之托法替尼之量以佔該載劑或組合物中托法替尼總量之比例計不超過約0.012%。在一些實施例中，溶解於該載劑或組合物中之托法替尼之量以佔該載劑或組合物中托法替尼總量之比例計不超過約0.015%。在一些實施例中，溶解於該載劑或組合物中之托法替尼之量以佔該載劑或組合物中托法替尼總量之比例計不超過約0.02%。在一些實施例中，溶解於該載劑或組合物中之托法替尼之量以佔該載劑或組合物中托法替尼總量之比例計不超過約0.03%。在一些實施例中，溶解於該載劑或組合物中之托法替尼之量以佔該載劑或組合物中托法替尼總量之比例計不超過約0.1%。在一些實施例中，溶解於該載劑或組合物中之托法替尼之量以佔該載劑或組合物中托法替尼總量之比例計不超過約0.005%、或不超過約0.05%、或不超過約0.2%、或不超過約0.3%、不超過約0.4%、或不超過約0.5%、或不超過約0.6%、或不超過約0.7%、或不超過約0.8%、或不超過約0.9%、或不超過約1%、或不超過約2%、或不超過約3%、或不超過約4%、或不超過約5%、或不超過約7.5%、或不超過約10%、或不超過約12.5%、或不超過約15%、或不超過約20%。

【0057】 在一或多個實施例中，以總組合物之重量計，溶解於該載劑或組合物中之托法替尼總量為少於約15%。在一些實施例中，溶解於該載劑或組合物中之托法替尼總量為少於約10%、或少於約7.5%、或少於約5%、或少於約2.5%、或少於約1%、或少於約0.7%、或少於約0.6%、或少於約0.5%、或少於約0.4%、或少於約0.3%、或少於約0.2%、或少於約0.1%、或少於約0.05%、或

少於約0.01%、或少於約0.005%、或少於約0.001%、或少於約0.0001%、或少於約0.00015%、或少於約0.0002%、或少於約0.0003%。在一些實施例中，其在約0.1%與約0.01%之間。在一些實施例中，其在約0.01%與約0.001%之間。在一些實施例中，其在約0.1%與約0.001%之間。在一些實施例中，其在約0.001%與約0.0002%之間。

【0058】 在一或多個實施例中，可溶解托法替尼之一部分的化合物包括水、HCl、二乙二醇單乙醚、異山梨醇二甲醚、二醇、聚乙二醇、聚乙二醇200、聚乙二醇400、丙二醇、甘油、亞碸、二甲亞碸、二甲基乙醯胺及二甲基甲醯胺中之一或多種。

【0059】 在一或多個實施例中，組合物為非封閉或實質上非封閉的。在一或多個實施例中，組合物為部分封閉的。在一或多個實施例中，載劑不含或實質上不含封閉劑，諸如石蠟脂。在一或多個實施例中，載劑不含或實質上不含熔融溫度高於約45°C之固體蠟。在一或多個實施例中，載劑不含或實質上不含托法替尼對其不為惰性的化合物。在一或多個實施例中，載劑為親脂性的。在一或多個實施例中，親脂性載劑包含至少一種在室溫下為液體的油。在一或多個實施例中，親脂性載劑包含至少一種在室溫下為固體的油。在一或多個實施例中，親脂性載劑包含至少一種在室溫下為液體的油及至少一種在室溫下為固體的油。在一或多個實施例中，載劑包含聚合劑。在一或多個實施例中，聚合劑為膠凝劑。在一或多個實施例中，載劑包含膠凝劑及疏水性劑或油。在一或多個實施例中，載劑包含至少一種彈性體。在一或多個實施例中，至少一種彈性體包含環戊矽氧烷(及)聚矽酮11 (Grant MGS-彈性體1100)、二甲矽酮(及)聚矽酮11 (Gransil DMG-3)、環戊矽氧烷(及)石蠟脂(及)聚矽酮11 (MGS-彈性體1148P)、環戊矽氧烷及二甲矽酮交聯聚合物(ST-彈性體10)及二甲矽酮(及)二甲矽酮交聯聚合物(DOWSIL™ 9041)中之一或多種。在一些實施例中，彈性體為ST-彈性體

10。

【0060】　在一或多個實施例中，提供一種組合物，其包含呈鹽形式之JAK抑制劑，諸如托法替尼鹽，例如檸檬酸托法替尼，其中該鹽比鹼更穩定。

【0061】　在一或多個實施例中，提供一種組合物，其中該組合物之黏度在約8℃至約40℃下為穩定的或實質上穩定的。在一些實施例中，組合物之黏度在約10℃至約35℃下為穩定的或實質上穩定的。在一些實施例中，組合物之黏度在約15℃至約30℃下為穩定的或實質上穩定的。在一些實施例中，組合物之黏度在約20℃至約25℃下為穩定的或實質上穩定的。

【0062】　在一些實施例中，載劑包含膠化油。在一些實施例中，載劑包含膠化礦物油。在一些實施例中，載劑包含膠化礦物油及彈性體。在一些實施例中，載劑包含彈性體及潤膚劑。在一些實施例中，載劑包含膠化油及潤膚劑。在一些實施例中，載劑包含彈性體、膠化油及潤膚劑。在一些實施例中，膠化油包含礦物油。在一些實施例中，潤膚劑為甘油酯油、分支鏈烷基酯及分支鏈烴油中之一或多者。在一些實施例中，若存在，則該甘油酯油包含三酸甘油酯油，分支鏈烷基酯包含異丙酯，且分支鏈烴油為飽和的。在一些實施例中，三酸甘油酯油包含MCT油。

【0063】　在一或多個實施例中，提供一種局部組合物，該局部組合物包含托法替尼及該托法替尼懸浮或實質上懸浮於其中之載劑，其中該載劑包含：(i)載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；及(ii)至少一種潤膚劑；且其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之活性劑，諸如JAK抑制劑，例如托法替尼的滲透增強劑。

【0064】　在一些實施例中，至少約99.9%之該活性劑為懸浮的。在一些實施例中，至少約99%、約98%、約97%、約96%、或約95%之該活性劑為懸浮的。

【0065】 在一些實施例中，活性劑，諸如JAK抑制劑，例如托法替尼為醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，鹽包括檸檬酸鹽、己二酸鹽、月桂酸鹽或肉豆蔻酸鹽中之一或多者。在一些實施例中，JAK抑制劑為托法替尼且托法替尼鹽為檸檬酸托法替尼。

【0066】 在一些實施例中，載劑或載劑基質為凝膠或包含膠化油。在一些實施例中，油為矽酮油且膠凝劑為交聯聚合物。在一些實施例中，油為礦物油且膠凝劑為共聚物，諸如乙烯/丙烯/苯乙烯共聚物或丁烯/乙烯/苯乙烯共聚物。在一些實施例中，膠化礦物油包含Versagel®。

【0067】 在一些實施例中，載劑包含潤膚劑。在一些實施例中，其包含兩種或更多種潤膚劑之組合。在一些實施例中，潤膚劑包含甘油酯、三酸甘油酯、二酸甘油酯、單酸甘油酯、MCT油、分支鏈烴油、飽和分支鏈烴油、角鯊烯、角鯊烷、分支鏈烷基酯、異硬脂酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、肉豆蔻酸異丙酯、油醇、礦物油、植物油、液體脂肪酸、液體脂肪醇、分支鏈液體脂肪酸、分支鏈液體脂肪醇、單油酸甘油酯、異硬脂酸甘油酯、二癸酸甘油酯、聚丙烯甘油烷基醚、聚丙烯甘油硬脂醚、聚丙烯甘油15硬脂醚、聚丙烯甘油11硬脂醚、山萮酸甘油酯、己二酸二異丙酯、乙基己酸鯨蠟硬脂醇酯及異壬酸鯨蠟硬脂醇酯中之一或多種。在一些實施例中，潤膚劑包含一或多種三酸甘油酯油。在一些實施例中，三酸甘油酯油包含MCT油。在一些實施例中，僅有潤膚劑為MCT油。在其他實施例中，其與烷基酯組合。在一些實施例中，潤膚劑包含分支鏈烷基酯。在一些實施例中，分支鏈烷基酯包含異丙酯或甘油異酯。在一些實施例中，異丙酯包含異硬脂酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、肉豆蔻酸異丙酯或者其中兩者或更多者之混合物。在一些實施例中，異丙酯包含異硬脂酸異丙酯。在一些實施例中，三酸甘油酯油與烴油組合。在一些實施例中，潤膚劑包含分支鏈烴油。在一些實施例中，分支鏈烴油包含角鯊烯及或角鯊烷。在一些實施例

中，潤膚劑包含分支鏈飽和烴油，諸如角鯊烷。在一些實施例中，潤膚劑包含三酸甘油酯油、異丙酯及飽和分支鏈烴油中之至少兩者。在一些實施例中，潤膚劑包含異硬脂酸異丙酯、角鯊烷及MCT油中之至少兩者。在一些實施例中，潤膚劑包含三酸甘油酯油、異丙酯及飽和分支鏈烴油。在一些實施例中，潤膚劑包含MCT油、異丙酯及角鯊烷。在一些實施例中，異丙酯包含異硬脂酸異丙酯。

【0068】　在一或多個實施例中，諸如異硬脂酸異丙酯之分支鏈烷基酯可藉由添加以下中之一或多者加以取代或補充：異硬脂酸異硬脂醇酯、油酸油醇酯、硬脂酸異鯨蠟醇酯、月桂酸己酯、新戊酸異硬脂醇酯、硬脂酸乙基己酯、新戊酸辛基十二醇酯、辛酸鯨蠟硬脂醇酯、新戊酸異癸酯、油酸癸酯、乙基己酸異壬酯、異壬酸異壬酯、乙基己酸己基十二醇酯、異壬酸異十三醇酯、乙基己酸鯨蠟醇酯、新癸酸辛基十二醇酯、肉豆蔻酸辛基十二醇酯、異硬脂酸己基十二醇酯、羥基硬脂酸乙基己酯、硬脂醯氧基硬脂酸辛基十二醇酯、二亞麻油酸二異丙酯、異棕櫚酸辛酯、油酸異癸酯及棕櫚酸辛酯。

【0069】　在一或多個實施例中，諸如角鯊烯之分支鏈烴油可藉由添加以下中之一或多者加以取代或補充：角鯊烯、姥鮫烷、礦物油、氫化聚異丁烯、異十六烷、異癸烷或異十二烷以及分支鏈烷烴。

【0070】　在一或多個實施例中，亦可使用三油酸甘油酯或洛倫左油(lorenzo's oil)。

【0071】　在一或多個實施例中，包含彈性體及至少一種潤膚劑之組合物可提供以下特徵中之兩個、三個或四個：改良JAK抑制劑，例如托法替尼鹽之化學穩定性；減少或消除球狀化；當局部施用至皮膚或黏膜時，增加向皮膚或黏膜中遞送；當局部施用至皮膚或黏膜時，減少透過皮膚或黏膜遞送；及當局部施用至皮膚時，增加向表皮中遞送並減少透過皮膚遞送。

【0072】　在一些實施例中，諸如當托法替尼鹽為檸檬酸托法替尼時，其可提供前述特徵中之三個、四個或全部。

【0073】　在一或多個實施例中，當局部施用至皮膚或黏膜時，包含彈性體及至少一種潤膚劑之組合物可增加向真皮中遞送並減少透過皮膚或黏膜遞送。

【0074】　在一或多個實施例中，載劑除彈性體以外還包含矽酮油。在一些實施例中，矽酮油為環甲矽酮或二甲矽酮。

【0075】　在一或多個實施例中，以組合物之重量計，彈性體為約75%至約97%。在一些實施例中，以組合物之重量計，彈性體為約80%至約93%。在一些實施例中，以組合物之重量計，彈性體為約86%至約89%。在一些實施例中，以組合物之重量計，潤膚劑為約3%至約25%。在一些實施例中，以組合物之重量計，潤膚劑為約7%至約20%。在一些實施例中，以組合物之重量計，潤膚劑為約11%至約14%。在一些實施例中，以組合物之重量計，潤膚劑為約12%、約13%或約14%。

【0076】　在一些其他實施例中，以組合物之重量計，彈性體為約15%至約75%且潤膚劑及或其他組分為約25%至85%。

【0077】　在一或多個實施例中，以組合物之重量計，矽酮油為約1%至約75%、或約5%至約50%、或約6%至約40%、或約7%至約30%、或約8%至約20%、或約10%至約15%、或約5%至約10%、或約1%至約5%。

【0078】　在一或多個實施例中，以組合物之重量計，膠凝劑為約0.5%至約15%、或約1%至約13%、或約5%至約12%、或約8%至約11%。

【0079】　在一或多個實施例中，載劑包含彈性體及至少一種潤膚劑或至少兩種潤膚劑；且其中潤膚劑與彈性體之比率為約1:30至約1:3。在一或多個實施例中，載劑包含彈性體及至少兩種潤膚劑；且其中潤膚劑與彈性體之比率為約1:9至約1:6，或在約1:8與約1:7之間，或為約1:7，或為約3:22，或為約1:8。在一或

多個實施例中，潤膚劑在室溫下為液體。在一或多個實施例中，潤膚劑在約25°C下為液體。

【0080】 在一或多個實施例中，JAK抑制劑，例如托法替尼之有效濃度足以結合至哺乳動物之皮膚之施用區域中之真皮或表皮中之詹納斯激酶(JAK)受體。在一或多個實施例中，皮膚屬於人類個體。在一些實施例中，受體為JAK 3受體。在一些實施例中，受體為JAK 1受體。在一些實施例中，受體為JAK 2受體。在一些實施例中，受體為TYK2受體。在一些實施例中，JAK抑制劑，例如托法替尼之有效濃度足以在哺乳動物之施用區域中之真皮或表皮中達到JAK受體之表觀最大抑制，如當該組合物中以重量%計之JAK抑制劑(例如托法替尼)濃度顯著額外增加未引起治療病症之效力顯著增加時所指示。在一些實施例中，JAK抑制劑，例如托法替尼之有效濃度足以在人類個體之施用區域中之真皮或表皮中達到JAK受體之表觀最大抑制，如當該組合物中以重量%計之托法替尼濃度顯著額外增加未引起治療病症之效力顯著增加時所指示。在一些實施例中，JAK抑制劑，例如托法替尼之有效濃度足以在哺乳動物(諸如人類)之皮膚之施用區域中之真皮或表皮中達到平台效應。在一或多個實施例中，病症為異位性皮炎且有效濃度為約0.6重量%或更高。在一或多個實施例中，托法替尼為檸檬酸托法替尼。在一或多個實施例中，可藉由將托法替尼與S1PR受體促效劑(例如芬戈莫德)一起投與來降低有效濃度。

【0081】 在一些實施例中，載劑不含或實質上不含水、表面活性劑、親水性化合物、防腐劑、抗氧化劑、清除劑、螯合劑及額外穩定劑中之一或多種。在一些實施例中，組合物為無水或實質上無水的。在一或多個實施例中，組合物之Aw值小於0.9。在一些實施例中，組合物之Aw值小於0.8。在一些實施例中，組合物之Aw值小於0.7。在一些實施例中，組合物之Aw值小於0.6。在一些實施例中，組合物之Aw值小於0.5。在一些實施例中，組合物之Aw值小於0.4。在一

些實施例中，組合物之Aw值小於0.3。

【0082】 在一或多個實施例中，活性劑，諸如JAK抑制劑(例如托法替尼)或S1PR調節劑或促效劑(例如芬戈莫德)化學穩定例如至少一個月、或至少2個月、或至少3個月、或至少6個月、或至少9個月、或至少12個月、或至少15個月、或至少18個月、或至少21個月或至少24個月。舉例而言，在一些實施例中，托法替尼在25℃下化學穩定至少3個月。在一些實施例中，托法替尼在25℃下化學穩定至少6個月。在一些實施例中，當在25℃下儲存3個月時，以質量計至少90%之托法替尼或其鹽存在於組合物中。在一些實施例中，當在25℃下儲存6個月時，以質量計至少約90%之托法替尼或其鹽存在於組合物中。在一些實施例中，當在25℃下儲存3個月時，以質量計至少約95%之托法替尼或其鹽存在於組合物中。在一些實施例中，當在25℃下儲存6個月時，以質量計至少約95%之托法替尼或其鹽存在於組合物中。在一些實施例中，當在25℃下儲存3個月時，以質量計至少約98%之托法替尼或其鹽存在於組合物中。在一些實施例中，當在25℃下儲存6個月時，以質量計至少約98%之托法替尼或其鹽存在於組合物中。在一些實施例中，當在25℃下儲存3個月時，以質量計至少約99%之托法替尼或其鹽存在於組合物中。在一些實施例中，當在25℃下儲存6個月時，以質量計至少約99%之托法替尼或其鹽存在於組合物中。在一些實施例中，該組合物儲存在40℃下，且托法替尼在前述時段期間化學穩定。在活性成分包含托法替尼之一些實施例中，與時間0相比，當該組合物在25℃下儲存3個月時量測到少於約0.1質量%之雜質B。在一些實施例中，與時間0相比，當該組合物在25℃下儲存6個月時量測到少於約0.1質量%之雜質B。在一些實施例中，組合物儲存在40℃下，且在前述時段期間，雜質B之量少於約0.1%。

【0083】 在一些實施例中，諸如存在如角鯊烷及或異硬脂酸異丙酯及或油醇之潤膚劑時，組合物之黏附性、表面能或界面張力有所降低。在一些實施例

中，該降低足以防止活性劑顯著黏附至金屬表面。在一些實施例中，該降低足以防止活性劑顯著黏附至移動的金屬表面。在一些實施例中，該金屬為不鏽鋼。在一些實施例中，該降低足以防止活性劑顯著黏附至塑膠表面。在一些實施例中，該降低足以防止活性劑顯著黏附至移動的塑膠表面。在一些實施例中，該降低足以使載劑之表面能低於活性劑與金屬之表面能或達至塑膠之表面能。在一些實施例中，該降低足以使載劑之界面能低於活性劑與金屬之界面能或達至塑膠之界面能。在一或多個實施例中，活性劑為托法替尼。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)低於托法替尼與金屬之界面張力。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與金屬之界面張力低至少約5%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與金屬之界面張力低至少約10%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與金屬之界面張力低至少約15%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與金屬之界面張力低約8%至約25%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與金屬之界面張力低至少約12%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與金屬之界面張力低至少約20%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與金屬之界面張力低約10%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與金屬之界面張力低約12%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與金屬之界面張力低約15%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與金屬之界面張力低約20%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與金屬之界面張力低約22%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與金屬之界面張力低約25%。在一些實施例中，該金屬為不鏽鋼。在一些實施例中，載劑與托法替尼之表面能低於

托法替尼與塑膠之表面能。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)低於托法替尼與塑膠之界面張力。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與塑膠之界面張力低至少約5%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與塑膠之界面張力低至少約10%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與塑膠之界面張力低至少約15%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與塑膠之界面張力低約8%至約25%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與塑膠之界面張力低至少約12%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與塑膠之界面張力低至少約20%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與塑膠之界面張力低約10%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與塑膠之界面張力低約12%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與塑膠之界面張力低約15%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與塑膠之界面張力低約20%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與塑膠之界面張力低約22%。在一些實施例中，載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與塑膠之界面張力低約25%。在一些實施例中，該塑膠為PTFE (聚四氟乙烯)。在一些實施例中，載劑與托法替尼之表面能低於托法替尼與金屬之表面能。在一些實施例中，未微粉化托法替尼與該組合物之間的界面張力小於約1.6 mN/m或在約1.5 mN/m與約1.1 mN/m之間。在一些實施例中，微粉化托法替尼與該組合物之間的界面張力小於約2.5 mN/m或在約1.8 mN/m與約2.3 mN/m之間。在一些實施例中，組合物之表面張力足以阻止托法替尼黏附至表面。在一些實施例中，該表面為金屬，諸如不鏽鋼，且在其他實施例中，其為塑膠。在一或多個實施例中，潤膚劑之存在可促進該組合物之黏附性、表面能或界面張

力中之一或多者降低。在一些實施例中，潤膚劑包含分支鏈烴油、分支鏈烷基酯、液體脂肪醇及液體脂肪酸中之一或多者。在一些實施例中，潤膚劑包含分支鏈飽和烴油、異丙酯、液體脂肪醇及液體脂肪酸中之一或多者。在一些實施例中，潤膚劑包含角鯊烷、異硬脂酸異丙酯及油醇中之一或多者。在一些實施例中，載劑基質與潤膚劑之比率小於約9:1。在一些實施例中，載劑基質與潤膚劑之比率在約9:1與約6:1之間。在一些實施例中，載劑基質與潤膚劑之比率在約8:1與約7:1之間，或為約8:1、或約22:3或約7:1。在一些實施例中，載劑基質與潤膚劑之比率小於約30:1。在一些實施例中，載劑基質與潤膚劑之比率在約30:1與約20:1之間。在一些實施例中，載劑基質與潤膚劑之比率在約26:1與約22:1之間，或為約23:1、或約25:1。

【0084】　在一或多個實施例中，界面張力來源於表面張力與表面極性之組合。

【0085】　在一些實施例中，以組合物之重量計，載劑基質為約83%至約90%。在一些實施例中，以組合物之重量計，載劑基質為約86%至約88%。在一些實施例中，以組合物之重量計，載劑基質為約87%。在一些實施例中，以組合物之重量計，潤膚劑為約10%至約16%。在一些實施例中，以組合物之重量計，潤膚劑為約11%至約14%。在一些實施例中，以組合物之重量計，潤膚劑為約12%。

【0086】　在一些實施例中，活性劑為以組合物之重量計佔約0.5%至約0.7%、或約0.5%、或約0.6%或約0.7%之檸檬酸托法替尼，並且載劑基質包含彈性體且以組合物之重量計佔約83%至約90%，而潤膚劑以組合物之重量計佔約10%至約16%。在一些實施例中，載劑基質包含彈性體且以組合物之重量計佔約86%至約88%，而潤膚劑以組合物之重量計佔約11%至約14%。

【0087】　在一些實施例中，潤膚劑包含三酸甘油酯油，包括MCT油、橄欖

油、椰子油、棕櫚油、葵花油、菜籽油、大豆油、落花生油、花生油、玉米油、核桃油、豆油、魚油、牛脂、前述任何一者之餾分及其中任兩者或更多者之混合物。

【0088】 在一些實施例中，托法替尼為該組合物中之僅有活性劑。在其他實施例中，組合物進一步包含第二活性劑。作為非限制性實例，在一些實施例中，該第二活性劑包含JAK抑制劑。在一些實施例中，該第二活性劑包含S1PR調節劑或促效劑，例如芬戈莫德。在一些實施例中，該第二活性劑包含止癢劑。在一些實施例中，該第二活性劑包含麻醉劑。在一些實施例中，該第二活性劑包含抗生素。在一些實施例中，該第二活性劑包含抗真菌劑。在一些實施例中，該第二活性劑包含抗病毒劑。在一些實施例中，該第二活性劑包含類固醇。在一些實施例中，該第二活性劑包含NSAID。在一些實施例中，該第二活性劑包含類視色素。在一些實施例中，該第二活性劑包含二羧酸。在一些實施例中，該第二活性劑包含抗組胺劑。

【0089】 在一或多個實施例中，載劑或組合物為凝膠。在一些實施例中，載劑為透明凝膠。在一些實施例中，載劑為半透明凝膠。在一些實施例中，透明凝膠之黏度高於半透明凝膠。在一些實施例中，透明度為賦形劑在載劑中相容及活性成分在組合物中相容的指標。在一些實施例中，不存在透明度(例如，存在半透明度)為一或多種賦形劑在載劑中可能存在一定不相容性的指標。在一些實施例中，透明凝膠之黏度高於半透明凝膠。在一些實施例中，半透明凝膠之黏度高於透明凝膠。在一些實施例中，半透明凝膠之流動能力高於透明凝膠。在一些實施例中，半透明組合物可為可流動的。在一些實施例中，半透明組合物可為可澆注的。在一些實施例中，添加活性成分後，其為不透明凝膠。在一些實施例中，添加活性成分後，其為混濁凝膠。在一些實施例中，混濁或不透明組合物可為可流動的。在一些實施例中，混濁或不透明組合物可為可澆注

的。在一些實施例中，活性劑為凝膠提供色彩。在一些實施例中，向該載劑或組合物中添加著色劑。

【0090】　在一些實施例中，載劑或組合物在室溫下為半固體，且在其他實施例中為液體。

【0091】　在一些實施例中，載劑或組合物為可發泡的。在一些實施例中，載劑或組合物包含發泡佐劑。在一些實施例中，載劑或組合物為不可發泡的。油為消泡劑且矽酮油可為良好消泡劑。彈性體包含矽酮油與矽酮交聯聚合物之混合物，且基於彈性體之調配物為消泡劑。在一或多個實施例中，基於彈性體/矽酮油及可產生泡沫之其他油達成可發泡載劑或組合物具有挑戰性。在一些實施例中，可發泡組合物包含減少量之彈性體及或矽酮油以及增加量之發泡佐劑及表面活性劑及其他疏水性溶劑。在一或多個實施例中，表面活性劑為形成複合乳化劑及或HLB值差異為至少2或至少3之表面活性劑組合。在一或多個實施例中，使用具有表面活性劑性質之聚合劑，諸如泊洛沙姆(poloxamer)。在一或多個實施例中，表面活性劑為矽酮表面活性劑。在一或多個實施例中，調配物係填充於添加了推進劑的氣霧劑罐中。在一或多個實施例中，調節調配物以減少可能阻塞氣霧劑罐閥門之懸浮固體的量，並將包括推進劑之罐內含物的可搖動性提高至允許重複使用該罐而不會引起阻塞的水準。

【0092】　在一些實施例中，載劑或組合物包含推進劑。在一些實施例中，該推進劑為疏水性推進劑。在一些實施例中，該推進劑為液化或加壓氣體疏水性推進劑。在一些實施例中，該推進劑包括丙烷、丁烷及異丁烷中之一或多者。在一些實施例中，該推進劑為AP46，且在其他實施例中為AP70。在一些實施例中，以組合物之重量計，該推進劑為約3%至約25%、或約5%至約18%、或約6%至約15%。在一些實施例中，以組合物之重量計，推進劑與組合物之比率為約3:100至約25:100、或約5:100至約18:100、或約6:100至約15:100。在一些實施

例中，可發泡組合物在自加壓罐釋放時形成泡沫。在一些實施例中，該泡沫快速破裂。在一些實施例中，該泡沫為可破裂泡沫。在一些實施例中，該泡沫為不耐熱的。在一些實施例中，該泡沫在37°C下並非不耐熱的。在一些實施例中，其在37°C下之崩塌時間為至少約30秒、或至少約60秒、至少約90秒、至少約120秒、或至少約150秒、至少約180秒、或至少約240秒、至少約300秒。

【0093】　在一或多個實施例中，組合物在施用至表面時不會流動。在一些實施例中，組合物不為液體。在一些實施例中，組合物不為易流動液體。在一些實施例中，組合物為觸變性的。在一些實施例中，其為剪切稀化的。剪切稀化意謂在施加應力時，諸如擠出或擠過受限開口時，該組合物將充當較低黏度組合物。如此，舉例而言，向凝膠組合物施加剪切力時，該組合物可剪切稀化且變為可流動的或流體。

【0094】　在一或多個實施例中，載劑或組合物當施用至皮膚或黏膜表面時具有生物黏附或黏膜黏附性質。在一或多個實施例中，組合物形成準層。在一或多個實施例中，該準層促進諸如托法替尼之活性劑吸收至皮膚之表皮及真皮層中。在一或多個實施例中，該準膜促進諸如托法替尼之活性劑吸收至黏膜中。在一或多個實施例中，該準膜促進諸如托法替尼之活性劑吸收至體腔襯層中。在一或多個實施例中，組合物與活性劑之界面張力低於活性劑與金屬或與塑膠之界面張力可更有效地遞送活性劑。在一或多個其他實施例中，組合物與活性劑之界面張力高於或類似於活性劑與金屬或與塑膠之界面張力可更有效地遞送活性劑。

【0095】　在一或多個實施例中，組合物與活性劑之界面張力低於活性劑與皮膚、或與黏膜表面、或體腔表面之界面張力可更有效地遞送活性劑。在一或多個其他實施例中，組合物與活性劑之界面張力高於或類似於活性劑與皮膚、或黏膜表面、或體腔表面之界面張力可更有效地遞送活性劑。

【0096】 在一或多個實施例中，JAK抑制劑鹽，例如托法替尼鹽在皮膚、黏膜及體腔襯層中之遞送高於JAK抑制劑鹼，例如托法替尼鹼。在一或多個實施例中，JAK抑制劑，諸如托法替尼鹽在皮膚、黏膜及體腔襯層中之遞送比托法替尼鹼高出超過約50%、或超過約100%、或超過約200%。在一或多個實施例中，JAK抑制劑，諸如托法替尼鹽透過皮膚、黏膜或體腔襯層之遞送相當於或低於托法替尼鹼。在一或多個實施例中，儘管諸如托法替尼之JAK抑制劑不溶於或實質上不溶於載劑基質及潤膚劑，但載劑基質與潤膚劑協同作用以增強遞送。

【0097】 在一些實施例中，載劑基質包含ST彈性體-10，且潤膚劑包含MCT油或角鯊烷或異硬脂酸異丙酯或者其中任兩者或更多者之混合物。在一或多個實施例中，載劑組合物進一步包含芳香劑、掩蔽劑、緩衝劑、pH劑、防腐劑、螯合劑、抗氧化劑、清除劑、增稠劑、稀釋劑、額外穩定劑及其中兩者或更多者之任何混合物。在一些實施例中，載劑或組合物進一步包含以下中之至少一者：防腐劑、螯合劑、抗氧化劑、清除劑，及其中兩者或更多者之任何混合物。在其他實施例中，組合物不含或實質上不含防腐劑、螯合劑、抗氧化劑、清除劑及其中兩者或更多者之任何混合物。

【0098】 在一或多個實施例中，提供一種套組，其包括處於容器中之載劑/組合物及可連接至該容器之拋棄式施藥器。在一些實施例中，該容器為管。在一些實施例中，其為具有泵之瓶。在一些實施例中，其為氣霧劑罐。在一些實施例中，該容器包括適合遞送測定單位劑量之單位劑量構件。在一些實施例中，該單位劑量為約0.1 g、或約0.2 g、或約0.3 g、或約0.4 g、或約0.5 g、或約0.6 g、或約0.7 g、或約0.8 g、或約0.9 g、或約1.0 g。在一些實施例中，該拋棄式施藥器經改適以便將組合物遞送至體腔。在一些實施例中，該拋棄式施藥器經改適以便將組合物遞送至皮膚表面。在一些實施例中，該拋棄式施藥器經改適以

便將組合物遞送至黏膜表面。

【0099】 在一或多個實施例中，提供一種治療皮膚病症之方法，其包括向個體之皮膚施用本文中所描述之組合物。在一或多個實施例中，提供一種治療黏膜病症之方法，其包括向個體之黏膜施用本文中所描述之組合物。在一或多個實施例中，提供一種治療體腔病症之方法，其包括向個體之體腔/體腔表面施用本文中所描述之組合物。

【0100】 在一或多個實施例中，該方法包括治療或預防JAK反應性皮膚病，例如JAK 3或JAK 1反應性皮膚病。在一或多個實施例中，該方法中所使用之組合物包括JAK 3及或JAK 1抑制劑，諸如托法替尼，例如檸檬酸托法替尼。

【0101】 在一或多個實施例中，皮膚病症包括濕疹、皮炎、異位性皮炎或牛皮癬。

【0102】 在一些實施例中，該病症為白癜風。在一些實施例中，該病症為禿髮。在一些實施例中，該病症為全部禿髮、全身禿髮、異位性皮炎、牛皮癬、白瘢風、自體免疫性大疱性皮膚病症(諸如尋常性天疱瘡(PV)或大疱性天疱瘡(BP))、皮疹、皮膚刺激、皮膚敏化(例如接觸性皮炎或過敏性接觸性皮炎)、慢性非典型嗜中性皮膚病伴隨脂肪代謝障礙及體溫升高(CANDLE)、掌蹠膿疱症、魚鱗癬、濕疹、光化性角化病、瘙癢、紅斑痤瘡、紅斑狼瘡、接觸性皮炎、皮膚炎症、皮膚瘙癢、皮膚感染、痤瘡及尋常痤瘡。

【0103】 在一或多個實施例中，該病症為黏膜病症。

【0104】 在一或多個實施例中，該病症為體腔病症。

【0105】 在一或多個實施例中，提供一種治療或預防皮膚病症或其惡化之方法，該方法包括向個體之皮膚施用包含托法替尼鹽及托法替尼鹽懸浮或實質上懸浮於其中之載劑的局部組合物，其中該載劑包含：(i)載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝

劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；(ii)至少一種潤膚劑；且其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之托法替尼鹽的滲透增強劑；且其中至少約99.9%之托法替尼鹽為懸浮的。在一或多個實施例中，該組合物進一步包含芬戈莫德。

【0106】 在一或多個實施例中，托法替尼鹽可治療或可預防之病症為JAK反應性皮膚病，例如JAK 3或JAK 1反應性皮膚病。在一或多個實施例中，托法替尼鹽可治療或可預防之病症為皮膚病症、黏膜病症或體腔病症。在一些實施例中，皮膚病症為濕疹。在一些實施例中，濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。在一些實施例中，托法替尼鹽為檸檬酸托法替尼，且皮膚病症為皮炎，或為異位性皮炎，或為牛皮癬，或為紅斑痤瘡。

【0107】 在一或多個實施例中，托法替尼係遞送至表皮及真皮中。在一些實施例中，達至表皮之遞送超過達至真皮之遞送。在一些實施例中，達至表皮之遞送比達至真皮之遞送高出至少約20%、或至少約50%、或至少約100%、或至少約150%、或至少約200%、或至少約250%、或至少約300%、或至少約400%、或至少約500%。在一些實施例中，達至表皮之遞送表示為佔施用劑量之百分比。在一些實施例中，以佔施用劑量之百分比計，達至表皮之遞送比達至真皮之遞送高出至少約100%。在一些實施例中，達至真皮及表皮之托法替尼局部遞送與透過皮膚之托法替尼遞送相比為約或高出2倍、或3倍、或4倍、或5倍、或6倍、或7倍、或8倍、或9倍、或10倍、或15倍。在一些實施例中，達至真皮及表皮之托法替尼局部遞送與透過皮膚之托法替尼遞送相比為約或高出20倍。在一些實施例中，達至真皮及表皮之托法替尼局部遞送與透過皮膚之托法替尼遞送相比為約或高出30倍、或40倍、或50倍。換言之，用載劑及組合物進行局部遞送為有利的，因為其透過皮膚滲透至血液中之程度低，且因此活性成

分之全身暴露低於經口給與相同劑量時。在一些實施例中，托法替尼之有效濃度足以在治療病症之人類個體之真皮或表皮中達到平台效應。在一些實施例中，以組合物之重量計，托法替尼鹽之濃度為約0.5%至約0.7%。在一些實施例中，以組合物之重量計，托法替尼鹽之濃度為約0.5%、或約0.6%、或約0.7%。在一些實施例中，載劑不含或實質上不含溶解一定比例之托法替尼的滲透增強劑，其中該比例為至少0.1重量%。在一些實施例中，載劑不含或實質上不含親水性溶劑。在一些實施例中，載劑基質以組合物之重量計佔約83%至約89%，且潤膚劑以組合物之重量計佔約10%至約16%。在一些實施例中，載劑基質包含ST彈性體-10，且潤膚劑包含MCT油。在一些實施例中，潤膚劑進一步包含角鯊烷、異丙酯及油醇中之一或多者。

【0108】　在一或多個實施例中，組合物係施用至病症之區域。在一些實施例中，組合物係施用至病症之區域周圍之區域。在一些實施例中，組合物係施用至病症之區域及病症周圍之區域。在一些實施例中，局部施用托法替尼之全身暴露比經口施用相同量時低得多。在一些實施例中，全身暴露低至少約20倍。在一些實施例中。在一些實施例中，全身暴露低至少約70倍。在一些實施例中，全身暴露低至少約100倍。在一些實施例中，全身暴露低至少約200倍。在一些實施例中，全身暴露低至少約400倍。在一些實施例中，全身暴露低至少約500倍。

【0109】　在一或多個實施例中，組合物包含JAK抑制劑，例如檸檬酸托法替尼，且治療後，顯著減小異位性皮炎指數。在一些實施例中，治療後，異位性皮炎指數小於三。在一些實施例中，治療後，異位性皮炎指數為約2.5。在一些實施例中，其中載劑不含或實質上不含水、表面活性劑、親水性化合物、防腐劑、抗氧化劑、清除劑、螯合劑及額外穩定劑中之一或多種，治療後，該指數小於三。在一些實施例中，治療後，該指數為約2.5。在一些實施例中，當組合

物包含治療有效濃度之芬戈莫德時，進一步改良了該指數之減小。

【0110】 在一或多個實施例中，提供一種組合物，該組合物包含托法替尼及托法替尼之一部分懸浮於其中之載劑，其中該載劑包含：(i)載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；及(ii)至少一種潤膚劑；及(iii)托法替尼在其中具有一定溶解度之至少一種化合物；且其中小於約99.9%之托法替尼鹽為懸浮的。在一或多個實施例中，該組合物進一步包含芬戈莫德。

【0111】 在一或多個實施例中，少於約99.8%、或少於約99.7%、或少於約99.6%、或少於約99.5%、或少於約99.3%、或少於約99%之托法替尼鹽為懸浮的。在一或多個實施例中，托法替尼為鹽。在一些實施例中，托法替尼以組合物之重量計佔約0.5%至約0.7%，或者以組合物之重量計佔約0.5%、或約0.6%、或約0.7%。在一或多個實施例中，提供一種治療或預防皮膚病症或其惡化的方法，該方法包括向個體之皮膚施用托法替尼(例如檸檬酸托法替尼)之局部組合物，其中部分溶解且部分懸浮，以本文中其他部分所描述之量包括在內。在一或多個實施例中，對用托法替尼(例如檸檬酸托法替尼，其中部分溶解且部分懸浮)之局部組合物治療或預防有反應的病症包括濕疹、皮炎或牛皮癬，其中濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。

【0112】 在一或多個實施例中，提供一種局部組合物，該局部組合物包含JAK抑制劑及JAK抑制劑懸浮或實質上懸浮於其中之載劑，其中該載劑包含：(i)載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；及(ii)至少一種潤膚劑；且其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之JAK抑制劑的滲透增強劑；且其中至少約99.9%之JAK抑制劑為懸浮的。在一或多個實施例中，該組

合物進一步包含S1PR調節劑或促效劑，例如芬戈莫德。

【0113】 在一或多個實施例中，JAK抑制劑為鹽，例如檸檬酸鹽。在一些實施例中，JAK抑制劑以組合物之重量計佔約0.5%至約0.7%，或以組合物之重量計佔約0.5%、或約0.6%、或約0.7%。在一些實施例中，JAK抑制劑以組合物之重量計佔約0.3%至約1.5%。在一或多個實施例中，提供一種治療或預防皮膚病症或其惡化的方法，該方法包括向個體之皮膚施用JAK抑制劑(例如檸檬酸鹽)之局部組合物，其中其懸浮或實質上懸浮，以本文中其他部分所描述之量包括在內。在一或多個實施例中，對用托法替尼(例如檸檬酸托法替尼)之局部組合物治療或預防有反應的病症包括濕疹、皮炎或牛皮癬，其中濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。

【0114】 在一或多個實施例中，提供一種組合物，該組合物包含JAK抑制劑及JAK抑制劑之一部分懸浮於其中之載劑，其中該載劑包含：(i)載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；及(ii)至少一種潤膚劑；及(iii)JAK抑制劑在其中具有一定溶解度之至少一種化合物；且其中少於約99.9重量%之JAK抑制劑為懸浮的。換言之，部分溶解且部分懸浮。在一或多個實施例中，該組合物進一步包含S1PR調節劑或促效劑，例如芬戈莫德。在一些實施例中，以重量計少於約99.8%、或少於約99.7%、或少於約99.6%、或少於約99.5%、或少於約99.3%、或少於約99%之JAK抑制劑為懸浮的。在一些實施例中，JAK抑制劑為鹽。在一些實施例中，JAK抑制劑以組合物之重量計佔約0.5%至約0.7%，或以組合物之重量計佔約0.5%、或約0.6%、或約0.7%。在一些實施例中，JAK抑制劑以組合物之重量計佔約0.3%至約1.5%。在一或多個實施例中，提供一種治療或預防皮膚病症或其惡化的方法，該方法包括向個體之皮膚施用JAK抑制劑(例如檸檬酸鹽)之局部組合物，其中部分溶解且部分懸浮，

以本文中其他部分所描述之量包括在內。在一或多個實施例中，對用托法替尼(例如檸檬酸托法替尼，其中部分溶解且部分懸浮)之局部組合物治療或預防有反應的病症包括濕疹、皮炎或牛皮癬，其中濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。

【0115】 在一或多個實施例中，提供一種局部組合物，該局部組合物包含醫藥學有效量之活性劑及該活性劑懸浮或實質上懸浮於其中之載劑，其中該載劑包含：(i)載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；及(ii)至少一種潤膚劑；且其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之活性劑的滲透增強劑；且其中至少約99.9重量%之活性劑為懸浮的。在一些實施例中，活性劑為鹽，例如檸檬酸鹽。在一些實施例中，活性劑為兩種或更多種活性劑之組合。在一或多個實施例中，提供一種治療或預防皮膚病症或其惡化的方法，該方法包括向個體之皮膚施用活性劑(例如檸檬酸鹽)之局部組合物，該活性劑懸浮或實質上懸浮，以本文中其他部分所描述之量包括在內。在一或多個實施例中，對用托法替尼(例如檸檬酸托法替尼，懸浮或實質上懸浮)之局部組合物治療或預防有反應的病症包括濕疹、皮炎或牛皮癬，其中濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。在一或多個實施例中，該組合物進一步包含S1PR調節劑或促效劑，例如芬戈莫德。

【0116】 在一或多個實施例中，提供一種組合物，該組合物包含活性劑及活性劑之一部分懸浮於其中之載劑，其中該載劑包含：(i)載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；及(ii)至少一種潤膚劑；及(iii)活性劑在其中具有一定溶解度之至少一種化合物；且其中少於約99.9重量%之活性劑為懸浮的。換言之，部分溶解且部分懸浮。在一些實施例中，活性劑為兩種或

更多種活性劑之組合。在一些實施例中，以重量計少於約99.8%、或少於約99.7%、少於約99.6%、或少於約99.5%、少於約99.3%、或少於約99%之活性劑為懸浮的。在一些實施例中，活性劑為鹽，例如檸檬酸鹽。在一或多個實施例中，提供一種治療或預防皮膚病症或其惡化的方法，該方法包括向個體之皮膚施用活性劑(例如檸檬酸鹽)之局部組合物，其中部分溶解且部分懸浮，以本文中其他部分所描述之量包括在內。在一或多個實施例中，對用托法替尼(例如檸檬酸托法替尼，其中部分溶解且部分懸浮)之局部組合物治療或預防有反應的病症包括濕疹、皮炎或牛皮癬，其中濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。在一或多個實施例中，該組合物進一步包含S1PR調節劑或促效劑，例如芬戈莫德。

【0117】　在一或多個實施例中，提供一種局部載劑組合物，其用於懸浮或實質上懸浮至少約99.9重量%之活性劑，其中該載劑包含：(i)載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；及(ii)至少一種潤膚劑；且其中該載劑不含或實質上不含可溶解一定比例之活性劑的滲透增強劑。在一或多個實施例中，該載劑組合物進一步包含活性劑，例如其中該活性劑包含JAK抑制劑，例如其中該JAK抑制劑為鹽，例如其中該JAK抑制劑為托法替尼，例如其中托法替尼為鹽，例如其中該鹽為檸檬酸托法替尼，例如其中托法替尼以組合物之重量計佔約0.5%至約0.7%，或以組合物之重量計佔約0.5%、或約0.6%、或約0.7%。在一些實施例中，JAK抑制劑以組合物之重量計佔約0.3%至約1.5%。在一或多個實施例中，提供一種治療或預防皮膚病症或其惡化之方法，該方法包括向個體之皮膚施用用於懸浮或實質上懸浮至少約99.9重量%活性劑之局部載劑組合物。在一或多個實施例中，該組合物進一步包含S1PR調節劑或促效劑，例如芬戈莫德。

【0118】 在一或多個實施例中，病症對用不含活性劑之局部載劑組合物治療或預防有反應或部分反應，其中該載劑包含：(i)載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；及(ii)至少一種潤膚劑；且本文中該載劑不含或實質上不含可溶解一定比例之活性劑的滲透增強劑，其中該病症包括濕疹、皮炎或牛皮癬，其中濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。

【0119】 在一或多個實施例中，提供一種用於懸浮部分且溶解部分活性劑之局部載劑，其中該載劑包含：(i)載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；及(ii)至少一種潤膚劑；及(iii)該活性劑在其中具有一定溶解度之至少一種化合物；且其中該載劑能夠懸浮少於約99.9重量%之活性劑並溶解至少約0.1%。在一些實施例中，該載劑能夠溶解多達約15重量%之活性劑。在一些實施例中，該載劑能夠溶解以重量計超過約0.2%、或超過約0.3%、或超過約0.4%、或超過約0.5%、或超過約0.7%、或超過約1%之活性劑。在一些實施例中，載劑能夠溶解以活性劑之重量計在約0.1%與約0.2%之間、或在約0.3%與約0.4%之間、或在約0.4%與約0.5%之間、或在約0.5%與約0.7%之間、或在約0.7%與約1.0%之間、或在約1.0%與約15%之間的活性劑，例如，其中該活性劑為鹽。在一或多個實施例中，提供一種治療或預防皮膚病症或其惡化之方法，該方法包括向個體之皮膚施用能夠溶解活性劑之一部分且懸浮活性劑之一部分的局部載劑組合物。在一或多個實施例中，該活性劑為托法替尼、芬戈莫德或其組合。

【0120】 在一或多個實施例中，病症對用不含活性劑之局部載劑組合物治療或預防有反應或部分反應，其中該載劑包含：(i)載劑基質，其包含處於至少一

種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；及(ii)至少一種潤膚劑；及(iii)該活性劑在其中具有一定溶解度之至少一種化合物；且其中該載劑可懸浮少於約99.9重量%活性劑並溶解至少約0.1%，其中該病症包括濕疹、皮炎或牛皮癬，且其中該濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。在一或多個實施例中，該活性劑為托法替尼、芬戈莫德或其組合。

【0121】 應注意，本文中所揭示之局部組合物可呈凝膠或半固體凝膠形式施用至目標位點。在某些其他實施例中，其可呈軟膏、或液體、或泡沫或可破裂泡沫形式施用。

【0122】 根據患者之疾患，所主張之組合物之施用可為例如每小時一次、每十二小時一次(例如每日兩次)、每日一次、隔天一次或間歇性的。出於順應性之原因，在可能之情況下不太頻繁施用較佳，例如每日單次施用。在某些情況下，在需要延長或長期治療時，可提供初始劑量，繼而逐漸降低至較低之維持劑量，若發生進一步發作，則可增高劑量。

【0123】 在一或多個實施例中，托法替尼之初始劑量以組合物之重量計佔約0.1%至約1.2%。在一或多個實施例中，托法替尼之初始劑量以組合物之重量計佔約0.5%至約0.7%。在一或多個實施例中，托法替尼之初始劑量以組合物之重量計佔約0.5%、約0.6%、或約0.7%。在一或多個實施例中，托法替尼之初始劑量以組合物之重量計為約0.6%托法替尼。

【0124】 在一或多個實施例中，該局部組合物包含托法替尼鹽。在一或多個實施例中，托法替尼之D90粒徑小於或約為25微米、或小於約22微米、或小於約19微米、或小於或約為16微米、或小於或約為13微米、或小於約10微米、或小於或約為9微米、或小於或約為8微米、或小於或約為7微米、或小於或約為6微米、或小於或約為5微米。在一或多個某些實施例中，90%托法替尼粒子之粒

徑小於或約為前述量之一。在一實施例中，D90粒徑範圍為約6微米至約11微米、或約7微米至約9微米、或約7.5微米至約8.5微米。藉由具有較小粒徑可增強皮膚滲透。

【0125】 在一或多個實施例中，載劑之濃度以重量計為約40%至約95%。在一或多個實施例中，載劑之濃度以重量計為約42%至約93%。在一或多個實施例中，載劑之濃度以重量計為約44%至約91%。在一或多個實施例中，載劑之濃度以重量計為約50%至約90%。在一或多個實施例中，載劑之濃度以重量計為約55%至約90%。在一或多個實施例中，載劑之濃度以重量計為約60%至約90%。在一或多個實施例中，載劑之濃度以重量計為約65%至約90%。在一或多個實施例中，載劑之濃度以重量計為約70%至約90%。在一或多個實施例中，載劑之濃度以重量計為約75%至約90%。在一或多個實施例中，載劑之濃度為至少約40重量%、或至少約45重量%、或至少約50重量%、或至少約55重量%、或至少約60重量%、或至少約65重量%、或至少約70重量%、或至少約75重量%、或至少約80重量%、或至少約85重量%、或至少約90重量%、或至少約92重量%、或至少約94重量%及介於例如自約55%至約94%所列出之任兩個數值之間的任何範圍。在一些實施例中，載劑之濃度小於約95重量%，或濃度小於約90重量%，或濃度小於約85重量%、或小於約80重量%、或小於約70重量%、或小於約60重量%、或小於約50重量%。在一或多個實施例中，載劑之濃度為約70重量%、或約72重量%、或約74重量%、或約76重量%、或約78重量%、或約80重量%、或約82重量%、或約84重量%、或約86重量%、或約88重量%、或約90重量%、或約92重量%、或約94重量%、或約96重量%、或約98重量%。在一或多個實施例中，載劑之濃度為約79.3重量%、或約82.4重量%、或約87重量%、或約87.4重量%、或約88重量%、或約88.24重量%、或約88.6重量%。

【0126】 在一或多個實施例中，載劑包含至少一種疏水性劑。在一或多個實

施例中，疏水性劑或至少一種疏水性劑包含以下或選自由以下組成之群：油、礦物油、烴油、酯油、二羧酸酯、三酸甘油酯油、植物來源之油、動物來源之油、不飽和或多不飽和油、二酸甘油酯、PPG烷基醚、精油、矽酮油、液體石蠟、異烷烴、聚α-烯烴、聚烯烴、聚異丁烯、合成異烷烴、異十六烷、異十二烷、苯甲酸烷基酯、辛酸烷基酯、苯甲酸C12-C15烷基酯、辛酸C12-C15烷基酯、山萮酸花生醇酯、丙酸花生醇酯、月桂酸苯甲酯、肉豆蔻酸苯甲酯、棕櫚酸苯甲酯、雙(辛基十二烷基硬脂醯)二聚體二亞麻油酸酯、肉豆蔻酸丁酯、硬脂酸丁酯、乙基己酸鯨蠟硬脂醇酯、異壬酸鯨蠟硬脂醇酯、乙酸鯨蠟醇酯、乙基己酸鯨蠟醇酯、乳酸鯨蠟醇酯、肉豆蔻酸鯨蠟醇酯、辛酸鯨蠟醇酯、棕櫚酸鯨蠟醇酯、蓖麻油酸鯨蠟醇酯、油酸癸酯、二乙基己酸二乙二醇酯、二辛酸二乙二醇酯、二異壬酸二乙二醇酯、二異壬酸二乙二醇酯、己酸二乙酯、己二酸二乙基己酯、蘋果酸二乙基己酯、琥珀酸二乙基己酯、己二酸二異丙酯、二聚酸二異丙酯(diisopropyl dimerate)、癸二酸二異丙酯、二異硬脂醇二聚體二亞麻油酸酯、富馬酸二異硬脂醇酯、蘋果酸二辛酯、癸二酸二辛酯、油酸十二醇酯、棕櫚酸乙基己酯、亞麻油酸之酯衍生物、椰酸乙基己酯、乙基己酸乙基己酯、羥基硬脂酸乙基己酯、異壬酸乙基己酯、棕櫚酸乙基己酯、壬酸乙基己酯、硬脂酸乙基己酯、硬脂酸十六醇酯、月桂酸己酯、月桂酸異戊酯、山萮酸異鯨蠟醇酯、羊毛脂酸異鯨蠟醇酯、棕櫚酸異鯨蠟醇酯、硬脂酸異鯨蠟醇酯、水楊酸異鯨蠟醇酯、硬脂酸異鯨蠟醇酯、硬脂酸異鯨蠟硬脂醇酯、辛酸異鯨蠟硬脂醇酯、乙基己酸異癸酯、異壬酸異癸酯、油酸異癸酯、異壬酸異壬酯、油酸異癸酯、癸酸異己酯、辛酸異壬酯、異硬脂酸異丙酯、羊毛脂酸異丙酯、月桂酸異丙酯、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸異丙酯、山萮酸異硬脂醇酯、檸檬酸異硬脂醇酯、芥酸異硬脂醇酯、乙醇酸異硬脂醇酯、異壬酸異硬脂醇酯、異硬脂酸異硬脂醇酯、乳酸異硬脂醇酯、亞麻油酸異硬脂醇酯、次亞

麻油酸異硬脂醇酯、蘋果酸異硬脂醇酯、新戊酸異硬脂醇酯、棕櫚酸異硬脂醇酯、水楊酸異硬脂醇酯、酒石酸異硬脂醇酯、異壬酸異十三醇酯、異壬酸異十三醇酯、乳酸月桂酯、乳酸肉豆蔻酯、肉豆蔻酸肉豆蔻醇酯、新戊酸肉豆蔻酯、丙酸肉豆蔻酯、肉豆蔻酸辛基十二醇酯、二癸酸新戊二醇酯、辛基十二醇、硬脂酸辛酯、棕櫚酸辛酯、山萮酸辛基十二醇酯、羥基硬脂酸辛基十二醇酯、肉豆蔻酸辛基十二醇酯、硬脂酸辛基十二基硬脂醇酯、芥酸油醇酯、乳酸油醇酯、油酸油醇酯、肉豆蔻酸丙酯、丙二醇肉豆蔻醚乙酸酯、二癸酸丙二醇酯、二辛酸丙二醇酯、二辛酸丙二醇酯、馬來酸化大豆油、癸酸硬脂醇酯、庚酸硬脂醇酯、丙酸硬脂醇酯、醋酸生育酚、亞麻油酸生育酚酯、油酸甘油酯、乙基己酸十三醇酯、異壬酸十三醇酯、檸檬酸三異鯨蠟醇酯、瓊崖海棠樹油、鱷梨油、杏核油、大麥油、琉璃苣籽油、金盞花油、canelle堅果樹油、芥花油、辛酸/癸酸甘油三酯、蓖麻油、椰子油、玉米油、棉油、棉籽油、月見草油、亞麻籽油、落花生油、榛子油、三醋酸甘油聚醚、庚酸甘油三酯、辛酸甘油三酯、十一酸甘油三酯、大麻籽油、荷荷芭油、紫花苜蓿油、玉米胚芽油、骨髓油、小米油、二辛酸/二癸酸新戊二醇酯、橄欖油、棕櫚油、百香花油、四硬脂酸新戊四醇酯、罌粟油、蓖麻油酸丙二醇酯、菜籽油、黑麥油、紅花油、芝麻油、牛油樹脂、豆油、大豆油、甜杏仁油、葵花油、水蒜芥油、丁香油、茶樹油、核桃油、小麥胚芽甘油酯、小麥胚芽油、PPG-2丁醚、PPG-4丁醚、PPG-5丁醚、PPG-9丁醚、PPG-12丁醚、PPG-14丁醚、PPG-15丁醚、PPG-15硬脂醚、PPG-16丁醚、PPG-17丁醚、PPG-18丁醚、PPG-20丁醚、PPG-22丁醚、PPG-24丁醚、PPG-26丁醚、PPG-30丁醚、PPG-33丁醚、PPG-40丁醚、PPG-52丁醚、PPG-53丁醚、PPG-10鯨蠟醚、PPG-28鯨蠟醚、PPG-30鯨蠟醚、PPG-50鯨蠟醚、PPG-30異鯨蠟醚、PPG-4月桂醚、PPG-7月桂醚、PPG-2甲醚、PPG-3甲醚、PPG-3肉豆蔻醚、PPG-4肉豆蔻醚、PPG-10油醚、PPG-20油醚、PPG-23

油醚、PPG-30油醚、PPG-37油醚、PPG-40丁醚、PPG-50油醚、PPG-11硬脂醚、鯡魚油、鱈魚肝油、鮭魚油、環甲矽酮、二甲基聚矽氧烷、二甲矽酮、環氧基修飾之矽酮油、脂肪酸修飾之矽酮油、氟基修飾之矽酮油、甲基苯基聚矽氧烷、苯基三甲矽酮、聚醚基修飾之矽酮油及其中任兩者或更多者之混合物。在一些實施例中，疏水性劑包含以下或選自由以下組成之群：大豆油、椰子油、環甲矽酮、輕質礦物油、重質礦物油及其混合物。在一或多個實施例中，單獨測試溶劑與諸如托法替尼之活性劑的相容性，且僅在其通過以下方法中所描述之相容性測試時方加以使用。

【0127】 在一或多個實施例中，疏水性劑之濃度以重量計為約75%至約90%。在一或多個實施例中，疏水性劑之濃度以重量計為約55%至約90%。在一或多個實施例中，疏水性劑之濃度以重量計為約50%至約90%。在一或多個實施例中，疏水性劑之濃度為至少約40重量%、至少約45重量%、至少約50重量%、至少約55重量%、至少約60重量%、至少約65重量%、至少約70重量%、至少約75重量%、至少約80重量%、至少約85重量%、至少約90重量%、至少約92重量%、至少約94重量%及介於例如自約55%至約94%所列出之任兩個數值之間的任何範圍。在一些實施例中，疏水性劑之濃度低於約90重量%、低於約80重量%、低於約70重量%、低於約60重量%、低於約50重量%。在一或多個實施例中，疏水性劑之濃度為約70重量%、或約72重量%、或約74重量%、或約76重量%、或約78重量%、或約80重量%、或約82重量%、或約84重量%、或約86重量%、或約88重量%、或約90重量%、或約92重量%、或約94重量%、或約96重量%、或約98重量%。在一或多個實施例中，疏水性劑之濃度為約79.3重量%、或約82.4重量%、或約87重量%、或約87.4重量%、或約88重量%、或約88.24重量%、或約88.6重量%。

【0128】 在一或多個實施例中，疏水性組合物包含膠化油。在一或多個實施

例中，膠化油為膠化礦物油。在一或多個實施例中，膠化礦物油為VERSAGEL®。VERSAGELs®為可用於不同的產品形式的膠化油或潤膚劑，包括例如VERSAGEL® m、VERSAGEL® p、VERSAGEL® r及VERSAGEL® s系列，並且提供不同的黏度等級。亦存在VERSAGELs®與異十六烷、或與異十二烷、或與氫化聚異丁烯、或與棕櫚酸異丙酯。在一實施例中，其為VERSAGEL® 750 m。在一實施例中，其為VERSAGEL® 200 m。在一實施例中，其為VERSAGEL® 500 m。在一實施例中，其為VERSAGEL® 1600 m。VERSAGEL® m含有礦物油加例如乙烯/丙烯/苯乙烯共聚物加例如丁烯/乙烯/苯乙烯共聚物加例如丁基化羥基甲苯或類似膠凝劑中之一或兩者或更多者的混合物。在一或多個實施例中，膠化油之濃度以重量計為約55%至約85%。在一或多個實施例中，膠化油之濃度以重量計為約60%至約80%。在一或多個實施例中，膠化油之濃度以重量計為約65%至約75%。在一或多個實施例中，膠化油之濃度以重量計為約55%至約95%。在一或多個實施例中，疏水性劑之濃度以重量計為約75%至約90%。在一或多個實施例中，疏水性劑之濃度以重量計為約21%至約39%。在一或多個實施例中，疏水性劑之濃度以重量計為約26%至約34%。在一或多個實施例中，疏水性劑之濃度以重量計為約9%至約24%。在一或多個實施例中，疏水性劑包含石蠟脂，其濃度為以重量計約9%至約24%、或以重量計約26%至約34%或以重量計約21%至約39%、或以重量計約45%、或以重量計約50%、或以重量計約55%、或以重量計約60%。

【0129】　在一或多個實施例中，潤膚劑包含以下或選自由以下組成之群：異硬脂酸衍生物、棕櫚酸異丙酯、羊毛脂油、二聚酸二異丙酯、己二酸二異丙酯、異山梨醇二甲醚、馬來酸化大豆油、棕櫚酸辛酯、異硬脂酸異丙酯、乳酸鯨蠟醇酯、蓖麻油酸鯨蠟醇酯、醋酸生育酚、乙醯化羊毛脂醇、醋酸鯨蠟醇酯、苯基三甲矽酮、油酸甘油酯、亞麻油酸生育酚、小麥胚芽甘油酯、丙酸花

生醇酯、乳酸肉豆蔻醇酯、油酸癸酯、蓖麻油酸丙二醇酯、羊毛脂酸異丙酯、四硬脂酸新戊四醇酯、二辛酸/二癸酸新戊二醇酯、氫化椰子甘油酯、異壬酸異壬酯、異壬酸異十三醇酯、肉豆蔻酸肉豆蔻醇酯、檸檬酸三異鯨蠟醇酯、辛基十二醇、羥基硬脂酸辛酯及其混合物。其他適合潤膚劑之其他實例亦可見於Cosmetic Bench Reference, 第1.19-1.22頁(1996)，該文獻中關於潤膚劑之部分以引用之方式併入本文中。

【0130】 在一或多個實施例中，脂肪醇及/或脂肪酸之熔點為至少約40℃。

【0131】 在一或多個實施例中，脂肪醇包含以下或選自由以下組成之群：月桂醇、肉豆蔻醇、鯨蠟醇、硬脂醇、花生醇、山萮醇、二十四醇、二十六醇、二十八醇、三十醇及三十四醇。在一或多個實施例中，脂肪酸包含以下或選自由以下組成之群：十二酸、十四酸、十六酸、十七酸、十八酸、二十酸、二十二酸、二十四酸、二十六酸、二十七酸、二十八酸、三十酸、三十二酸、三十三酸、三十四酸及三十五酸。

【0132】 在一或多個實施例中，脂肪醇或脂肪酸以重量計佔約3%至約10%。舉例而言，約3重量%、或約4重量%、或約5重量%、或約6重量%、或約7重量%、或約8重量%、或約9重量%、或約10重量%。舉例而言，約4.1重量%、或約4.4重量%、或約4.5重量%、或約5重量%、或約5.6重量%、或約8.6重量%。

【0133】 在一或多個實施例中，脂肪醇少於約8重量%。舉例而言，少於約7重量%、或少於約6重量%、或少於約5重量%、或少於約4重量%。

【0134】 在一或多個實施例中，脂肪醇或脂肪酸之碳鏈經羥基取代。

【0135】 在一或多個實施例中，脂肪酸為12-羥基硬脂酸。

【0136】 在一或多個實施例中，該組合物包含改質劑。在一或多個實施例中，改質劑為包含以下或選自由以下組成之群的蠟：植物蠟、棕櫚蠟、小燭樹蠟、小冠椰子蠟、蔗蠟、藤蔓蠟(retamo wax)、荷荷芭油、動物蠟、蜂蠟、石油

衍生蠟、石蠟、聚乙烯及其衍生物。

【0137】 在一或多個實施例中，改質劑為包含以下之組合：(i)至少一種脂肪醇及至少一種脂肪酸；或(ii)至少一種脂肪醇及至少一種蠟；或(iii)至少一種脂肪酸及至少一種蠟；或(iv)至少一種脂肪醇、至少一種脂肪酸及至少一種蠟。

【0138】 在一或多個實施例中，至少一種改質劑包含以下或選自由以下組成之群：脂肪醇、脂肪酸及蠟，其中脂肪醇及/或脂肪酸在其碳主鏈中具有至少12個碳原子。在某些實施例中，改質劑為脂肪醇及脂肪酸及/或蠟之組合。

【0139】 在一些實施例中，脂肪醇及/或脂肪酸及/或蠟在環境溫度下為固體。在某些實施例中，脂肪醇及/或脂肪酸及/或蠟或其混合物之熔點超過約40°C。

【0140】 在一或多個實施例中，蠟為約0重量%至約6重量%。舉例而言，約1重量%、或約2重量%、或約3重量%、或約4重量%、或約5重量%、或約6重量%。在一或多個實施例中，蠟為約0.2重量%。

【0141】 在一或多個實施例中，蠟少於約4重量%。舉例而言，少於約3重量%、或少於約2重量%、或少於約1重量%、或少於約0.5重量%。

【0142】 在一或多個實施例中，脂肪酸為約1重量%至約10重量%。舉例而言，約1重量%、或約2重量%、或約3重量%、或約4重量%、或約5重量%、或約6重量%、或約7重量%、或約8重量%、或約9重量%、或約10重量%。舉例而言，約2.4重量%、或約2.5重量%、或約3重量%。

【0143】 在一或多個實施例中，脂肪酸、脂肪醇及蠟(若存在)之總量為約1重量%至約10重量%。舉例而言，約1重量%、或約2重量%、或約3重量%、或約4重量%、或約5重量%、或約6重量%、或約7重量%、或約8重量%、或約9重量%、或約10重量%。舉例而言，約2.4重量%、或約2.5重量%、或約3重量%。

【0144】 在本文中關於涉及投與調配物或組合物之治療方法論述本發明之實

施例時，應理解，本發明亦提供用於該方法之調配物、組合物或其活性成分，以及該調配物、組合物或其活性成分在製造用於該方法之藥物中的用途。

【圖式簡單說明】

【0145】

圖1顯示皮膚投與基於乳液(圖1A)及基於軟膏(石蠟脂)(圖1B)之檸檬酸托法替尼調配物後24小時，表皮、真皮及受體體液中之托法替尼量。

圖2A及圖2B顯示二元MCT油-替代油/潤膚劑混合物以不同的比率與ST-彈性體10組合之玻璃瓶影像。

圖3顯示皮膚投與基於彈性體之檸檬酸托法替尼調配物後24小時，表皮、真皮及受體體液中之托法替尼量(圖3A)或佔施用劑量之百分比量(圖3B)。

圖4顯示皮膚投與含及不含MCT油之基於彈性體之檸檬酸托法替尼調配物(圖4A)或基於石蠟脂之調配物(+OCC，包括石蠟脂作為封閉劑) (圖4B)後24小時，表皮、真皮及受體體液中之托法替尼量。

圖5顯示皮膚投與包含MCT油或MCT油與替代潤膚劑之組合的基於彈性體之檸檬酸托法替尼調配物或托法替尼基於PEG軟膏之調配物後24小時，表皮、真皮及受體體液中之托法替尼量(圖5A)或佔施用劑量之百分比量(圖5B)。

圖6顯示活體內異位性皮炎動物模型研究之結果。圖6A顯示用不同托法替尼濃度的包含MCT油之基於彈性體之檸檬酸托法替尼調配物、基於PEG軟膏之調配物及曲安西龍0.1%乳膏治療之動物的異位性皮炎指數。圖6B顯示不同托法替尼濃度的基於彈性體之調配物的異位性皮炎指數。其他測試參數為視覺參數(圖6C)、行為參數(圖6D)、炎性生物標誌物(圖6E及圖6F)及表皮厚度、肥大細胞數目及微觀異位性皮炎評分(圖6G)。圖6H顯示動物在第39天(治療最後一天)之平均體重。圖6I至圖6P顯示第二活體內異位性皮炎動物模型研究之結果，其中用具有不同檸檬酸托法替尼濃度之含角鯊烷及異硬脂酸異丙酯之調配物、基於

PEG軟膏之調配物及曲安西龍0.1%乳膏處理動物。圖6I顯示經不同調配物處理之動物的異位性皮炎指數。其他測試參數為體重(圖6J)、IgE (圖6K)、炎性生物標記物(圖6L，6NP)、組胺(圖6M)。

圖7顯示基於彈性體及基於乳液之調配物的細胞生存力(圖7A)及皮膚刺激(IL-1α釋放；圖7B)資料。

圖8顯示基於彈性體及基於油凝膠之調配物的細胞生存力(圖8A)及皮膚刺激(IL-1α釋放；圖8B)資料。

圖9顯示量測基於彈性體及基於乳液之調配物的刺激的HET-CAM分析結果。

圖10顯示產品均質性之顯微照片 。圖10A顯示芬戈莫德分散於油相中之顯微照片。圖10B顯示芬戈莫德+托法替尼組合分散於油相中之顯微照片 。圖10C顯示當將油相添加至ST彈性體-10並混合10分鐘時芬戈莫德+托法替尼組合分散於最終調配物中之顯微照片 。

圖11顯示在調配物OT1.0016A製造過程中黏附至金屬表面之檸檬酸托法替尼。

圖12顯示含微粉化檸檬酸托法替尼之基於彈性體之調配物(OT1.0031A)的代表性顯微鏡影像。

圖13顯示活體內牛皮癬動物模型研究之結果。圖13A顯示經不同托法替尼濃度的含MCT油、異硬脂酸異丙酯及角鯊烷之不同的基於彈性體之調配物處理之動物相較於三個對照組的牛皮癬指數(PASI)，且圖13B為其圖象表示。圖13C顯示與經托法替尼處理之小鼠相比，對經Daivonex及Daivobet處理之小鼠之體重的影響。

圖14顯示包含不同油的基於彈性體之調配物的皮膚滲透研究的結果。圖14A顯示皮膚與全身遞送比率。圖14B顯示表皮、真皮及全身之平均托法替尼回收量。

圖15A及圖15B顯示StratiCELL免疫螢光皮膚屏障功能結果。

圖16A及圖16B顯示StratiCELL皮膚組織學結果。

圖17顯示經包含不同濃度之芬戈莫德之基於彈性體之調配物對比安慰劑處理之AD小鼠的異位性皮炎指數。

【實施方式】

【0146】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習本發明所屬領域技術者通常所理解的含義相同的含義。本文中所揭示之所有範圍均包括端點。除非特定上下文另外指示，否則使用術語「或」應被視為意謂「及/或」。所有專利、申請案、已公開申請案及其他公開案均以引用之方式整體併入。為了防止一個術語在本文中存在複數個定義，除非另外說明，否則以此部分中之定義為準。

【0147】 所有%值均基於重量(w/w)提供。

【0148】 本文中描述各種載劑及組合物或調配物。通常描述其用於方法中。提及用於一種方法之載劑、組合物或調配物或其實例絕不限制該載劑、組合物或調配物僅用於該方法，而是其可用於本文中所描述之任何其他方法或實施例中。本文中所描述之載劑、組合物或調配物在一或多個實施例中作為載劑、組合物或調配物提供，而在一或多個實施例中作為產品提供，即使僅就其在方法中之用途進行描述。

【0149】 如本文中所使用，術語「約」在醫藥及化妝品調配物之上下文中具有其通常含義，以允許合理改變可達成相同作用之量，通常為加或減至多30%。舉例而言，若提供「約1」之量，則該量可為至多1.3或自0.70起。在「約X」將導致數字高於100%之情況下，該術語在一或多個實施例中可理解為體現至多100重量%減去其他成分之最小量之總數。同樣，熟習此項技術者應瞭解，根據X自該較高水準降低之程度，適當增加其他成分之量。如熟習此項技術者應瞭解，在調配組合物時存在一定程度之靈活性，使得在改變一或多種成分

時，即使量稍微落在該範圍之外，亦仍可製造成功調配物。因此，為了允許此種可能性，藉由「約」使量適合。在一或多個實施例中，實例(例如，調配物成分之量)可理解為如同前面有術語「約」。在一或多個其他實施例中，實例可理解為無術語「約」。在一或多個實施例中，數值可理解為有術語「約」。在一或多個其他實施例中，數值可理解為無術語「約」。

【0150】 如本文中所使用，術語「組合物」及「調配物」可視使用其之上下文而定互換使用，如熟習此項技術者應瞭解。

【0151】 如本文中所使用，術語「室溫」意謂20℃至25℃。在一實施例中，其為20℃。在一實施例中，其為21℃。在一實施例中，其為22℃。在一實施例中，其為23℃。在一實施例中，其為24℃。在一實施例中，其為25℃。如本文中所使用之術語「環境條件」意謂室內溫度、壓力及濕度。環境溫度與室溫在本文中可互換使用。

【0152】 如本文中所使用，術語「觸變」意謂調配物在施加剪切力時顯示黏度降低。調配物結構崩塌，導致黏度降低。當調配物在無剪切力之情況下靜置時，黏度會恢復。

【0153】 如本文中所使用，術語「凝膠」尤其係指在室溫下不可流動，因此當在室溫下經受標準重力時，其將保持其形式的載劑或調配物或組合物。如本文中所使用，術語「可流動半固體」尤其係指當在室溫下經受標準重力時緩慢流動且在一定時間內可適應並採納容器形狀之基質載劑或調配物。術語「液體」尤其係指在室溫下容易或輕易流動且可傾入容器中並且可實際上立即適應並採納容器形狀之基質載劑或調配物。

【0154】 如本文中所使用，「泡沫」具有對其熟習此項技術者而言普通之含義，例如，其可能係指藉由將氣泡捕集在固體或液體內而形成之物體或物質。氣泡可包含氣體，例如氧氣、氮氣，或氣體混合物，例如氦氣及氙氣，或大

氣。泡沫內之氣泡可彼此連接(例如閉孔泡沫)或為離散的(例如開孔泡沫)。如本文中所使用，「可發泡組合物」係指能夠形成泡沫之任何組合物。在一些實施例中，可發泡組合物包含載劑且含或不含液化或壓縮氣體推進劑，其在該載劑與該推進劑接觸時或藉由機械手段(諸如空氣泵)形成泡沫。在一些實施例中，可發泡組合物與加壓推進劑一起封裝在氣霧劑容器中。在一些實施例中，可發泡組合物與推進劑隔開，諸如在罐系統中之袋中。在一些實施例中，啟動氣霧劑容器上之閥以釋放可發泡組合物以形成泡沫。

【0155】 在一些實施例中，本文中所揭示之調配物包含水。在一些實施例中，本文中所揭示之調配物不含水。如本文中所使用，術語「無水(waterless)」或「不含水」或「無水(anhydrous)」或「非水性」係指不含游離或未締合或吸附水的組合物。在一些實施例中，無水或不含水或無水或非水性組合物以重量計包含0.0%添加水。此種組合物可含有捕集、結合、締合或其他非游離水，例如，在其高階晶體結構內，且在一些實施例中，此種水可為約1%或更少。術語「基本上無水」或「基本上不含水」或「基本上無水」或「基本上非水性」係指包含以重量計少於0.05%之水的組合物。在一些實施例中，基本上不含水或無水或非水性之組合物包含以重量計0.04%、0.03%、0.02%或0.01%之水。術語「實質上不含水」或「實質上無水」或「實質上無水」或「實質上非水性」係指包含以重量計少於0.5%之水的組合物。在一些實施例中，實質上不含水或無水或非水性之組合物包含以重量計0.4%、0.3%、0.2%或0.1%之水。如本文中所使用，「低水」係指組合物含有以重量計約或不足1%之水。在一些實施例中，低水組合物包含以重量計0.9%、0.8%、0.7%、0.6%或0.5%之水。

【0156】 如本文中所使用，術語「單相」意謂在製備後，組合物或載劑之液體組分完全可混溶，且固體組分(若存在)溶解或均勻懸浮於組合物中，使得僅可見單一相。在可發泡組合物之上下文中，「單相」意謂在向組合物或載劑中

添加推進劑之後，可發泡組合物或載劑之液體組分完全可混溶，且固體組分(若存在)溶解或均勻懸浮於組合物中，使得僅可見單一相。在一些實施例中，組合物在添加推進劑之前具有單相。在一些實施例中，組合物在添加推進劑之後具有單相。

【0157】 術語「實質上單相」意謂組合物或載劑在製備之後主要或基本上為如以上所闡述之單相，但亦可存在少量能夠在添加推進劑之後形成單獨相之材料，其量小於組合物或載劑之約5重量%，例如小於組合物之約3重量%或小於組合物之約1重量%。在可發泡組合物之上下文中，術語「實質上單相」意謂該組合物或載劑在添加推進劑之後主要或基本上為如以上所闡述之單相，但亦可存在少量能夠在添加推進劑之後形成單獨相之材料，其量小於組合物或載劑之約5重量%，例如小於組合物之約3重量%或小於組合物之約1重量%。在一些實施例中，組合物可能在添加推進劑之前為單相且在添加推進劑之後為單相。在一些實施例中，組合物可能在添加推進劑之前實質上為單相且在添加推進劑之後實質上為單相。在一些實施例中，組合物可能在添加推進劑之前實質上為單相且在添加推進劑之後為單相。在一些實施例中，組合物可能在添加推進劑之前為單相且在添加推進劑之後實質上為單相。

【0158】 術語「表面活性劑(surfactant)」、「表面活性劑(surface active agent)」及「乳化劑」在本文中所使用之上下文中係指本身可降低兩種物質或相之間的表面張力且亦可穩定水及油之乳液的化合物。泡沫技術中表面張力之降低改變了材料產生小的穩定氣泡的能力。表面活性劑包括非離子、離子、陰離子、陽離子、兩性離子、兩性及兩親性表面活性劑。表面活性劑可為脂肪醇或脂肪酸之衍生物，諸如由此等脂肪醇或脂肪酸形成之具有親水性部分之醚或酯，諸如聚乙二醇(PEG)。

【0159】 如本文中所使用，「表面活性劑(surfactant)」、「乳化劑」及「表

面活性劑(surface active agent)」不包括本身並不有效降低兩種物質或相之間的表面張力且穩定水及油之乳液的化合物。舉例而言，天然(未衍生化)脂肪醇或脂肪酸以及蠟一般本身不降低兩種物質或相之間的表面張力或不穩定水及油之乳液，且因此不被視為本文中所使用之上下文中之表面活性劑。同樣，丙氧基化羊毛脂油衍生物本身並非表面活性劑或乳化劑。在本文中所揭示之調配物之一些實施例中，此等賦形劑可與表面活性劑組合或替代表面活性劑使用。在一些實施例中，本文中所揭示之調配物中之發泡佐劑包含脂肪酸及/或脂肪醇。在一些實施例中，本文中所揭示之調配物包含有包含丙氧基化羊毛脂油衍生物之潤膚劑。

【0160】　如本文中所使用，術語「潤膚劑」係指在與人類皮膚接觸時能夠軟化、平滑、減少起皮及瘙癢、減輕炎症、改良皮膚屏障功能及/或充當活性劑之載劑的材料或劑。潤膚劑之實例包括但不限於鰐梨油、肉豆蔻酸異丙酯、礦物油、三癸酸甘油酯、辛酸/癸酸甘油三酯、棕櫚酸異丙酯、異硬脂酸異丙酯、己二酸二異丙酯、二聚酸二異丙酯、馬來酸化大豆油、棕櫚酸辛酯、乳酸鯨蠟醇酯、蓖麻油酸鯨蠟醇酯、醋酸生育酚、乙醯化羊毛脂醇、醋酸鯨蠟醇酯、苯基三甲矽酮、油酸甘油酯、亞麻油酸生育酚、小麥胚芽甘油酯、丙酸花生醇酯、乳酸肉豆蔻酯、油酸癸酯、蓖麻油酸酯、羊毛脂酸異丙酯、新戊四醇四硬脂酸酯、新戊二醇二辛酸酯/二癸酸酯、異壬酸異壬酯、異壬酸異十三醇酯、肉豆蔻酸肉豆蔻醇酯、檸檬酸三異鯨蠟醇酯、辛基十二醇、不飽和或多不飽和油、橄欖油、玉米油、大豆油、芥花油、棉籽油、椰子油、芝麻油、葵花油、琉璃苣籽油、丁香油、大麻籽油、鯡魚油、鱈魚肝油、鮭魚油、亞麻籽油、小麥胚芽油、月見草油、精油、矽酮油、二甲矽酮、環甲矽酮、聚烷基矽氧烷、聚芳基矽氧烷、聚烷基芳基矽氧烷、聚醚矽氧烷共聚物及聚(二甲基矽氧烷)-(二苯基矽氧烷)。

【0161】 「標準表面活性劑」、「慣用表面活性劑」或「獨立表面活性劑」係指慣用非離子、陰離子、陽離子、兩性離子、兩性及兩親性表面活性劑。許多標準表面活性劑為脂肪醇或脂肪酸之衍生物，諸如由此等脂肪醇或脂肪酸形成之具有親水性部分之醚或酯，諸如聚乙二醇(PEG)。然而，天然(非衍生化)脂肪醇或脂肪酸以及蠟不被視為標準表面活性劑。

【0162】 如本文中所使用，術語「助表面活性劑」意謂本身不能夠形成並令人滿意地穩定水包油乳液的分子，但在與如本文中所定義之表面活性劑組合使用時，助表面活性劑具有可使其有助於表面活性劑產生乳液且可提高表面活性劑之穩定力或效果的性質。助表面活性劑之實例包括脂肪醇，諸如鯨蠟醇，或脂肪酸，諸如硬脂酸。鯨蠟醇為蠟狀疏水性物質，其可在使用表面活性劑之情況下用水乳化。一些物質可具有不止一種功能，例如，脂肪醇在一些調配物中可充當助溶劑。在某些情形下，助表面活性劑本身可藉由例如向如硬脂酸之脂肪酸中添加諸如三乙醇胺之鹼而轉化為表面活性劑或肥皂。

【0163】 如本文中所使用，術語「改質劑」為當添加至疏水性油時有助於產生呈可破裂凝膠或可破裂泡沫形式之疏水性可破裂媒劑的劑。在一或多個實施例中，其可有助於形成觸變凝膠或彈性凝膠。

【0164】 如本文中所使用，「泡沫複合物」、「泡沫穩定劑」或「泡沫佐劑」在與可發泡組合物有關時可包含例如脂肪醇、脂肪酸及/或蠟。在一些實施例中，發泡佐劑為脂肪醇及蠟或脂肪酸及蠟。在一些實施例中，其為蠟。在一些實施例中，發泡佐劑或改質劑包含脂肪醇、蠟或脂肪酸中之至少一者。在一些實施例中，發泡佐劑或改質劑選自由脂肪醇、蠟及脂肪酸組成之群。在一些實施例中，發泡佐劑為脂肪醇。在一些實施例中，發泡佐劑為脂肪酸。在一些實施例中，發泡佐劑為蠟。在一些實施例中，蠟具有發泡佐劑之性質。在一些實施例中，脂肪醇及/或脂肪酸及/或蠟為佐劑。

【0165】 如本文中所使用，本文中所揭示之調配物可另外包括一種蠟或蠟之組合。在一些實施例中，蠟可具有約36℃或更高之熔點溫度。在一些實施例中，蠟可具有約40℃或更高之熔點溫度。在一些實施例中，蠟可具有約49℃或更高之熔點溫度。在一些實施例中，蠟可具有約81℃或更高之熔點溫度。在一些實施例中，蠟可具有約83℃或更高之熔點溫度。在一些實施例中，蠟可具有約88℃或更高之熔點溫度。在一些實施例中，蠟可具有約61℃或更高之熔點溫度。在一些實施例中，蠟可具有約65℃或更高之熔點溫度。在一些實施例中，蠟可具有約50℃或更高之熔點溫度。在一些實施例中，蠟可具有約54℃或更高之熔點溫度。在一些實施例中，蠟可具有約57℃或更高之熔點溫度。在一些實施例中，蠟可具有約60℃或更高之熔點溫度。在一或多個實施例中，本文中所提供之調配物包含蠟，其中該調配物內之蠟具有68-69℃之熔點。在一或多個實施例中，本文中所提供之調配物包含蠟，其中該調配物內之蠟具有42-44℃之熔點。在一些實施例中，蠟可具有約83-88℃之熔點溫度。在一些實施例中，蠟可具有約61-65℃之熔點溫度。在一些實施例中，蠟可具有約50-54℃之熔點溫度。在一些實施例中，蠟可具有約57-60℃之熔點溫度。

【0166】 術語「可破裂」係指凝膠或泡沫之性質，其中該凝膠或泡沫在自容器中分配時為穩定的，但在施加剪切力或機械力時容易破裂並擴散，該力可為輕微的，諸如簡單機械摩擦。

【0167】 如本文中所使用，術語「水活性」表示物質之吸濕性或物質自其周圍環境吸收水之趨勢。微生物需要水來生長及繁殖，且此種水需求最佳依據基質之水活性來定義。溶液之水活性表示為Aw = P/Po，其中P為溶液水之蒸氣壓，且Po為相同溫度下純水之蒸氣壓。各微生物皆具有極限Aw，低於該極限時其將不生長；例如，對於鏈球菌屬(Streptococci)、克雷伯氏菌屬(Klebsiella spp)、大腸桿菌(Escherichia coli)、產氣莢膜梭菌(Clostridium perfringens)及假單

胞菌屬(Pseudomonas spp)而言，Aw值為0.95。金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)最具抵抗性且在低至0.86之Aw下仍可增殖，而真菌在至少0.7之Aw下仍可生存。

【0168】 如本文中所使用，標識「溶劑」不欲表徵溶劑對於組合物或可發泡組合物之任何特定活性劑或任何其他組分之溶解能力。更確切而言，提供此種資訊以有助於鑑定適合用作本文中所描述之組合物或可發泡組合物之組分的材料。

【0169】 如本文中所使用之術語「疏水性凝膠組合物」或「疏水性可流動半固體組合物」或「疏水性液體組合物」或「疏水性可發泡組合物」或「疏水性泡沫組合物」或「疏水性組合物」係指在水中具有低溶解度之組合物。在一些實施例中，需要100至1000份水以溶解或混溶1份組合物。在一些實施例中，需要1000至10,000份水以溶解或混溶1份組合物。在一些實施例中，需要超過10,000份水以溶解或混溶1份組合物。

【0170】 應注意，除非另外特定指示，否則如本文中所使用之術語「實質上不含」一種成分欲意謂組合物包含以重量計少於約0.5%之該成分。

【0171】 除非另外特定指示，否則如本文中所使用，術語「基本上不含」一種成分欲意謂組合物包含以重量計少於約0.05%之該成分。

【0172】 除非另外特定指示，否則如本文中所使用，術語「不含」一種成分欲意謂組合物不包含任何量之該成分，例如其中該成分係以捕集、結合、締合或其他非游離狀態存在。在一或多個實施例中，將根據成分之純度等級將一種成分視為含有通常發現以捕集、結合、締合或其他非游離狀態存在之組成成分(constituent)。

【0173】 術語「不含表面活性劑」或「不含乳化劑」或「無表面活性劑」係指不包含或包含可忽略水準之表面活性劑(surfactant)、乳化劑或表面活性劑

(surface-active agent)的組合物。在調配物包括微量或微小量之表面活性劑、乳化劑或表面活性劑時，則認為其基本上不含表面活性劑。如本文中所使用，「基本上不含」指示以重量計少於約0.05%之表面活性劑，例如選自由非離子、離子、陰離子、陽離子、兩性離子、兩性及兩親性表面活性劑組成之群的表面活性劑。術語「實質上不含表面活性劑」係指含有以重量計總計約或少於0.5%之表面活性劑，例如選自由非離子、離子、陰離子、陽離子、兩性離子、兩性及兩親性表面活性劑組成之群的表面活性劑的組合物。在一些實施例中，該組合物包含以重量計約或少於0.2%之表面活性劑；以重量計約或少於0.15%；以重量計約或少於0.1%；以重量計約或少於0.05%；或以重量計約或少於0.01%。

【0174】 如本文中所使用，術語「預防」係指避免病症或疾患發作在尚未診斷為患有該病症或疾患但可能易患其之個體中發生。

【0175】 如本文中所使用之術語「多元醇」為在其分子結構中含有至少兩個羥基之有機物質。

【0176】 如本文中所使用，術語「治療(treatment)」或「治療(treating)」係指抑制、逆轉、改善或減輕病症或疾患，例如阻滯其發展；緩解病症或疾患，例如致使病症或疾患消退或逆轉病症或疾患之進展；減緩病症或疾患之進展或緩解或減輕病症或疾患之一或多種症狀。在一些實施例中，其亦可意謂預防或有助於預防該病症或疾患或其一或多種症狀。

【0177】 如整個說明書中所提供之術語「預防或治療疾病或病症之方法」可與術語「將組合物用作預防或治療疾病之藥物」互換。應注意，術語「疾病」與術語「病症」可互換使用。

【0178】 「微小」意謂過小以至於其作用將被忽略，例如對調配物或方法無功能影響。

【0179】 如本文中所使用，「可搖動性」係指當搖動填充有可發泡組合物及推進劑之加壓罐時，使用者可感覺或聽到可發泡組合物之存在的程度。用輕至正常力，而非用劇烈或過度力搖動。當使用者在搖動期間不能感覺到內含物之運動時，可發泡組合物可視為不可搖動的。當使用者在搖動期間可適度感覺到內含物之運動時，可發泡組合物視為適度可搖動的。當內含物在搖動期間可流動時，產品視為可搖動的。

【0180】 如本文中所使用，「RRT」係指相對滯留時間(RRT)，即分析物峰之滯留時間相對於在相同條件下獲得之用作參考物之另一峰之滯留時間的比率。各RRT表示特定雜質。

【0181】 如本文中所使用，「球狀化效應」係指在局部調配物塗擦至皮膚上時之顆粒感或感覺體驗。在提及「球狀化」之所有實例中，調配物皆製備為不含活性劑。

【0182】 如本文中所使用，「二元混合物」係指除基質調配物以外之兩種潤膚劑或油之混合物。在一或多個實施例中，基質調配物包含彈性體。在一或多個實施例中，基質調配物包含油中之聚合膠凝劑。在一或多個實施例中，二元混合物係指除基質調配物以外之MCT油與另一油/潤膚劑之組合。

【0183】 如本文中所使用，「三元混合物」係指除基質調配物以外之三種潤膚劑或油之混合物。在一或多個實施例中，基質調配物包含彈性體。在一或多個實施例中，基質調配物包含油中之聚合膠凝劑。在一或多個實施例中，三元混合物係指除基質調配物以外之MCT油與兩種其他油/潤膚劑之組合。

【0184】 如本文中所使用，「透明」係指允許光通過而非明顯散射，從而在正常日光條件下可清楚看到後面之物體的調配物。

【0185】 如本文中所使用，「半透明」係指在正常日光條件下允許一些光通過但無法清楚看到另一側之物體的調配物。與透明相反，半透明材料展現一定

程度的可察覺光散射，並具有混濁外觀。

【0186】　如本文中所使用，「不透明」或「混濁」係指在正常日光條件下允許極少或基本上無明顯光通過的調配物。

【0187】　如本文中所使用，「異位性皮炎指數(ADI)」係指四個因素之評分之和，該四個因素由以下組成：(1)皮膚上存在紅斑/出血，(2)皮膚水腫/變厚，(3)皮膚表皮脫落/糜爛，及(4)異位性皮炎誘發區域皮膚乾燥/脫皮。

【0188】　基於以下評分格(scoring grid)對存在之紅斑/出血進行評分：

0 =皮膚上不存在或不再存在紅斑/出血，

1 =皮膚上存在微弱紅斑/出血，

2 =皮膚上存在中度紅斑/出血，

3 =皮膚上存在重度紅斑/出血。

【0189】　基於以下評分格對存在之水腫/變厚進行評分：

0 =皮膚不存在或不再存在水腫/變厚，

1 =皮膚微弱水腫/變厚，

2 =皮膚中度水腫/變厚，

3 =皮膚重度水腫/變厚。

【0190】　基於以下評分格對存在之表皮脫落/糜爛進行評分：

0 =皮膚不存在或不再存在表皮脫落/糜爛，

1 =皮膚微弱表皮脫落/糜爛，

2 =皮膚中度表皮脫落/糜爛，

3 =皮膚重度表皮脫落/糜爛。

【0191】　基於以下評分格對存在之乾燥/脫皮進行評分：

0 =皮膚不存在或不再乾燥/脫皮，

1 =皮膚微弱乾燥/脫皮，

2 =皮膚中度乾燥/脫皮，

3 =皮膚重度乾燥/脫皮。

【0192】 此等因素之評分之和提供組合ADI，範圍為0至12。在一或多個實施例中，組合ADI評分低於3。

【0193】 如本文中所使用，「化學穩定」係指在測試條件下及測試時間段內可觀測到分析值無顯著降低且雜質無顯著增加而且未顯著出現分解產物的化合物(活性劑或賦形劑)或組合物。例如，當化合物或組合物在環境條件下暴露於空氣、光、皮膚、水、任何醫藥賦形劑或任何活性劑後被氧化、降解及/或反應時可發生分析值降低或雜質增加。分析值顯著降低意指初始分析值降低約或超過約2%。分析值實質上顯著降低意指初始分析值降低約或超過約5%。雜質或分解產物顯著增加意指初始分析值降低約或超過約2%。雜質或分解產物實質上顯著增加意指初始分析值降低約或超過約5%。分析值無顯著降低意指初始分析值降低少於1%。相關化合物或分解雜質無顯著增加意指初始分析值增加少於1%。為了清楚起見，若初始分析值為100%，而新分析值為96%，則下降值為4%。類似地，若雜質或分解產物之初始分析值為0.1%，而新分析值為1.1%，則增加值為1%。在一些實施例中，在室溫環境條件下暴露於例如空氣、光、皮膚、水或醫藥賦形劑或任何活性劑後，如以上所描述之分析值顯著或實質上顯著降低及/或分解產物/雜質顯著或實質上顯著增加可存在少於24小時，其可為例如少於16小時、少於12小時、少於6小時、少於5小時、少於4小時、少於3小時、少於2小時、或少於1小時。術語「化學不穩定」係指超出以上化學穩定之定義的化合物或組合物。

【0194】 如本文中所使用，術語「物理穩定」係指在測試時間段及條件下觀測到其狀態無顯著變化的化合物或組合物。舉例而言，物理穩定之調配物將允許5%或更少聚集物或將保持其相同性質，從而允許在其使用時間內及適合條件

下在球狀化效應方面發生小變化。

【0195】 如本文中所使用，術語「物理不穩定」係指在測試時間段及條件下觀測到其狀態顯著變化的化合物或組合物。舉例而言，物理不穩定之調配物為在其使用時間內或適合條件下產生明顯相分離之調配物。

【0196】 如本文中所使用，「表面能」係指單位面積界面中所存在之能量的量(mJ/m2)。固體表面之表面能在概念上等效於液體之表面張力。固體之表面能定義為等於將完全潤濕該固體之最高表面張力液體在0°接觸角之情況下的表面張力。在一或多個實施例中，組合物或化合物之表面能為約15 mJ/m2至約25 mJ/m2、或約18 mJ/m2至約22 mJ/m2、或約19 mJ/m2至約22 mJ/m2、或約21.1 mJ/m2至約21.5 mJ/m2、或約21.2 mJ/m2至約21.5 mJ/m2、或約21.3 mJ/m2至約21.5 mJ/m2、或約21.4 mJ/m2至約21.5 mJ/m2，或此等範圍內之任何數值。

【0197】 如本文中所使用，「表面張力」係指由液體主體吸引表面層中之粒子，由此傾向於使表面積最小化而引起的液體表面膜張力。其等於產生單位面積之空氣/液體界面所必需的功的量(mN/m = mJ/m2 =達因/公分)。在一個實施例中，組合物/化合物之表面張力為約25 mN/m至約40 mN/m、或約25 mN/m至約35 mN/m、或約27 mN/m至約34 mN/m、或約28 mN/m至約34 mN/m、或約29 mN/m至約34 mN/m、或約29 mN/m至約32 mN/m、或約29 mN/m至約31 mN/m，或此等範圍內之任何數值。

【0198】 如本文中所使用，「界面張力」係指產生單位面積之液體/液體界面所必需的功的量(mN/m = mJ/m2 =達因/公分)。在一或多個實施例中，活性劑與表面/組合物之間的界面表面張力為約1 mN/m至約3 mN/m、或約1.2 mN/m至約1.7 mN/m、或約1.2 mN/m至約1.5 mN/m、或約1.9 mN/m至約3 mN/m、或約1.9 mN/m至約2.2 mN/m、或約2.5 mN/m至約2.8 mN/m，或此等範圍內之任何數值。

【0199】 如本文中所使用，本文之上下文中之「JAK受體」係指JAK抑制劑可結合且尤其能夠干擾JAK-STAT信號傳導途徑之皮膚或黏膜中之位點。

【0200】 如本文中所使用，「JAK抑制劑反應性病症」及「JAK相關病症」可如熟習此項技術者應理解視使用其之上下文而互換使用，並且係指藉由抑制詹納斯激酶家族之一或多種酶(諸如JAK1、JAK2、JAK3、TYK2)之活性，從而干擾JAK-STAT信號傳導途徑而受影響的病症。

【0201】 如本文中所使用，「均質」或「均質分佈」係指組合物之性質，其中粒子及/或活性劑及/或賦形劑整體上按比例分佈。

【0202】 如本文中所使用，「微粉化」係指粒徑減至細粉之物質，其粒子或晶體之直徑以微米量度。組合物懸浮液中之粒子或晶體粒徑之量測值可表示為D90。舉例而言，若懸浮液中90%之粒子或晶體小於15微米，則D90為15微米。在一或多個實施例中，粒子之D90小於約50 μm。在一或多個實施例中，其小於45 μm或小於40 μm、或小於35 μm、或小於30 μm、或小於25 μm、或小於20 μm或小於15 μm、或小於10 μm。在一或多個實施例中，D90為30 μm至20 μm、或25 μm至15 μm、或20 μm至10 μm、或15 μm至5 μm、或10 μm至3 μm。在一或多個實施例中，托法替尼微粉化產生破裂晶體。

【0203】 如本文中所使用，「非封閉」係指局部調配物或物質在呈未破損層形式局部施用於健康皮膚上時最初允許顯著經表皮水損失。在一或多個實施例中，顯著意指施用後20分鐘之後水損失超過30%。

【0204】 如本文中所使用，「封閉」係指局部調配物或物質在呈未破損層形式局部施用於健康皮膚上時最初實質上延遲或不允許經表皮水損失或允許可忽略之經表皮水損失。

【0205】 如本文中所使用，「部分封閉」係指局部調配物或物質在呈未破損層形式局部施用於健康皮膚上時最初允許中度經表皮水損失。

【0206】 如本文中所使用，「滲透增強劑」係指局部調配物中增加活性成分透過皮膚屏障滲透之化合物或組分。在一些實施例中，滲透增強劑溶解顯著比例之活性劑。在一些實施例中，滲透增強劑不溶解顯著比例之活性劑。在一些實施例中，顯著比例為以組合物之重量計超過0.1%。

【0207】 如本文中所使用，「親水性」係指與水混溶之化合物或組合物。在一或多個實施例中，即使組合物可包含具有一定疏水性質之化合物，其特徵亦可為「親水性的」。

【0208】 如本文中所使用，「非親水性」係指與水不混溶及/或排斥水之化合物或組合物。在一或多個實施例中，即使組合物可包含具有一定親水性質之化合物，其特徵亦可為「非親水性的」。

【0209】 如本文中所使用，「準層」或「準塗層」係指當包含凝膠或可流動半固體之組合物或載劑或液體載劑/組合物塗抹在皮膚或黏膜區域表面上時沈積在皮膚或黏膜區域表面上的一般結構。準層或準塗層為可能動態結構。在一些實施例中，準層或準塗層允許調配物之揮發性組分在皮膚溫度下蒸發，使得組成改變，從而在皮膚上形成一般由非揮發性殘餘物構成的層。在一些實施例中，準層或準塗層允許調配物之一些組分吸收至皮膚或黏膜中，並因而形成覆蓋皮膚之由未吸收殘餘物構成的層。在一些實施例中，殘餘物包含非揮發性及未吸收之殘餘物。不受任何理論束縛，一些組分之蒸發及或吸收可輔助活性劑滲透或在皮膚或黏膜表面上提供更高局部濃度之活性劑。

【0210】 如本文中所使用，「不含防腐劑」係指不包含或包含可忽略量之防腐劑的組合物。如本文中所使用，「基本上不含防腐劑」係指包含以重量計少於0.05%防腐劑之組合物。在一些實施例中，基本上不含防腐劑之組合物包含以重量計佔0.04%、0.03%、0.02%或0.01%之防腐劑。術語「實質上不含防腐劑」係指包含以重量計佔3%或小於3%之防腐劑的組合物。在一些實施例中，

組合物包含以重量計少於2%之防腐劑，或以重量計少於1%、或少於0.5%、或少於0.4%、或少於0.3%、或少於0.2%、或少於0.1%、或少於0.09%、或少於0.08%、或少於0.07%、或少於0.06%之防腐劑。

【0211】 如本文中所使用，不含「抗氧化劑」係指不包含或包含可忽略量之抗氧化劑的組合物。如本文中所使用，基本上不含「抗氧化劑」係指包含少於0.05%之抗氧化劑的組合物。在一些實施例中，基本上不含抗氧化劑之組合物包含以重量計佔0.04%、0.03%、0.02%或0.01%之抗氧化劑。在一些實施例中，組合物包含以重量計少於0.04%、或少於0.03%、或少於0.02%、或少於0.01%、或少於0.005%、或少於0.001%之抗氧化劑。如本文中所使用，實質上不含「抗氧化劑」係指包含以重量計佔2%或少於2%之抗氧化劑的組合物。在一些實施例中，組合物包含以重量計少於1.5%、或少於1%、或少於0.5%、或少於0.4%、或少於0.3%、或少於0.2%、或少於0.1%之抗氧化劑。

【0212】 如本文中所使用，不含「其他穩定劑」係指不包含或包含可忽略量之其他穩定劑的組合物。如本文中所使用，基本上不含「其他穩定劑」係指包含少於0.05%之其他穩定劑的組合物。在一些實施例中，基本上不含其他穩定劑之組合物包含以重量計佔0.04%、0.03%、0.02%或0.01%之其他穩定劑。在一些實施例中，組合物包含以重量計少於0.04%、或少於0.03%、或少於0.02%、或少於0.01%、或少於0.005%、或少於0.001%之其他穩定劑。如本文中所使用，實質上不含「其他穩定劑」係指包含以重量計佔2%或少於2%之其他穩定劑的組合物。在一些實施例中，組合物包含以重量計少於1.5%、或少於1%、或少於0.5%、或少於0.4%、或少於0.3%、或少於0.2%、或少於0.1%之其他穩定劑。

【0213】 如本文中所使用，術語『Washburn』或『Washburn法』或『Washburn量測』係指用於量測諸如散裝粉末之多孔物質之接觸角及表面自由

能的方法。

【0214】 在Washburn量測中，帶有填充有粉末之過濾器底座的玻璃管與測試液體接觸。液體由於毛細管作用而被吸上來。在量測期間相對於時間測定自力感測器懸垂之管的質量增加。此量測允許測定粉末與測試液體之接觸角。使用Fowkes方程依據與液體之接觸角來計算固體之表面自由能。

【0215】 如本文中所使用，術語「懸浮」係指活性劑粒子分散在組合物中，使得少於0.1重量%溶解於組合物內。如本文中所使用，術語「實質上懸浮」係指活性劑粒子分散在組合物中，使得少於5重量%溶解於組合物內。如本文中所使用，術語「部分懸浮」係指一定比例之活性成分溶解的組合物。在一些實施例中，溶解比例為至少約0.1重量%。在一些實施例中，溶解比例為至少約0.2重量%。在一些實施例中，溶解比例為至少約0.3重量%。在一些實施例中，溶解比例為至少約0.4重量%。在一些實施例中，溶解比例為至少約0.5重量%。在一些實施例中，溶解比例為至少約0.6重量%。在一些實施例中，溶解比例為至少約0.7重量%。在一些實施例中，溶解比例為至少約1重量%。在一些實施例中，溶解比例為至少約5重量%。在一些實施例中，溶解比例為至少約10重量%。在一些實施例中，溶解比例為至少約15重量%。為了清楚起見，舉例而言，至少0.6%溶解之必然結果為少於約99.4%懸浮。在一或多個實施例中，具有溶解部分可能影響滲透之速率及或量及或深度/面積。

【0216】 如本文中所使用，「溶解活性劑之化合物」或「溶解一定比例之活性劑的化合物」係指促使活性劑溶解度超過約1 mg/g，亦即，以重量計超過約0.1%的化合物。溶解檸檬酸托法替尼之化合物的非限制性實例為二甲亞碸、聚乙二醇400、聚乙二醇200、HCl (例如0.02%)、水、二乙二醇單乙醚、異山梨酸丙二醇二甲酯及甘油。在一或多個實施例中，就局部施用而言，在化合物中之適合溶解度為約5 mg/g (亦即，0.5%)或更高。舉例而言，對托法替尼具有此種

溶解度之化合物包括二甲亞碸、聚乙二醇400及聚乙二醇200。為了清楚起見，若對托法替尼具有0.6%溶解度之化合物佔組合物之25%，且托法替尼之總量超過可溶解之量，則溶解托法替尼之量可計算為0.15% (0.6之四分之一)。

【0217】 如本文中所使用，「實質上溶解活性劑之化合物」或「實質上溶解一定比例之活性劑的化合物」係指促使活性劑溶解度在約0.1 mg/g至約1 mg/g之間，亦即以重量計約0.01%至約0.1%的化合物。實質上溶解檸檬酸托法替尼之化合物的非限制性實例為苯甲醇、乙醇、己二醇、異丙醇及油醇。

【0218】 如本文中所使用，「基本上溶解活性劑之化合物」或「基本上溶解一定比例之活性劑的化合物」係指促使活性劑溶解度在約0.01 mg/g至約0.1 mg/g之間，亦即以重量計約0.001%至約0.01%的化合物。基本上溶解檸檬酸托法替尼之化合物的非限制性實例為PPG-11硬脂醚、己二酸二異丙酯及肉豆蔻酸異丙酯。

【0219】 如本文中所使用，「不溶解活性劑之化合物」或「不溶解一定比例之活性劑的化合物」係指允許活性劑溶解度少於約0.01 mg/g，亦即，以重量計少於約0.001%的化合物。不溶解檸檬酸法西替尼之化合物的非限制性實例為MCT油、棕櫚酸異丙酯、乙基己酸鯨蠟硬脂醇酯、角鯊烷、異硬脂酸異丙酯、二甲矽酮及環甲矽酮。

【0220】 如本文中所使用，就粒子或晶體粒徑而言，「平均均一粒徑」係指平均活性劑粒徑。平均值可表示為所有粒子之比例。在懸浮液中90%之粒子或晶體小於Y微米時，則D90為Y微米。換言之，絕大多數粒子小於Y微米。在一或多個實施例中，粒子之D90在約5 μm至約50 μm之範圍內。在一或多個實施例中，D90小於約25 μm。在一或多個實施例中，D90小於約10 μm。在一或多個實施例中，D90為約5 μm。在一或多個實施例中，D90為約7.5 μm。

【0221】 如本文中所使用，「不含聚集物」係指其中至少約95%之活性劑不

呈聚集物形式存在及/或不形成叢集的組合物。「實質上不含聚集物」係指其中至少約90%之活性劑不呈聚集物形式存在及/或不形成叢集的組合物。

【0222】 如本文中所使用，「黏附性」係指不同表面之間的物理吸引及相互作用的性質。其可係指組合物與物體表面之吸引力及相互作用，或其可指化合物與物體表面之吸引力及相互作用，且可將其與其所懸浮之化合物及組合物之競爭性吸引力及相互作用進行比較。在一或多個實施例中，黏附性可表示為例如活性劑與表面或組合物之間的界面張力。當活性劑與表面之間的界面張力低於活性劑與組合物之間的界面張力時，可能發生活性劑黏附至表面(例如不鏽鋼)。

【0223】 如本文中所使用，「清除劑」係指可俘獲促進產物降解之分子的化合物。清除劑可為例如但不限於自由基清除劑或醛清除劑。如本文中所使用，「雜質B」係指托法替尼之降解產物，即N-甲基-N-[(3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(C13H19N5)。在托法替尼情況下可鑑定之其他雜質之非限制性實例為：3-{(3R,4R)-3-[(6-胺基嘧啶-4-基)(甲基)胺基]-4-甲基哌啶-1-基}-3-側氧基丙腈；及3-[(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基({7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基})胺基]哌啶-1-基]-3-側氧基丙腈-N-氧化物。

【0224】 就雜質B而言，可忽略量小於約0.13% w/w。

【0225】 如本文中所使用，「維持施用」係指組合物以可輔助維持疾患或病症之穩態水準或者降低疾患或病症惡化之可能性或者預防疾患或病症復發或再發之量局部施用。

【0226】 如本文中所使用，「彈性體」係指包含具有彈性之聚合物及與其可混溶之溶劑的賦形劑或載劑。彈性意欲其為一般在應力下變形且一般在應力移除時恢復其原始形狀之聚合物。在一或多個實施例中，聚合物在可撓性聚合物鏈之間具有交聯。一般而言，彈性體可根據交聯聚合物之量及類型以及所使用

之溶劑之量及類型而變化。在一或多個實施例中，具有較少量之聚合物及較多溶劑之彈性體一般將具有較低黏度，且可提供較高擴散係數。類似地，在一或多個其他實施例中，具有較高聚合物量之彈性體一般將具有較高黏度，且可提供較低擴散係數。在一些實施例中，所使用之彈性體為觸變性的。在一些實施例中，彈性體為交聯矽酮與其可混溶之矽酮油的混合物。在一些實施例中，彈性體提供如愉悅絲滑感覺以及不黏及/或不膩感之特徵。在一些實施例中，彈性體充當增稠劑。在一些實施例中，彈性體為非封閉的，且允許施用區域中存在一定量的水損失。在一些實施例中，彈性體為封閉的，且物理上預防或延遲施用區域中之水損失。在一些實施例中，彈性體為部分封閉的，且可允許施用區域中之水損失量與當彈性體為非封閉的時相比有所降低。

【0227】　如本文中所使用，「非惰性」係指與托法替尼具化學反應性，例如引起托法替尼分解或形成可在高pH下與檸檬酸托法替尼反應之新化學實體(諸如水)的化合物。

【0228】　在一或多個實施例中，當在室溫下(例如在25℃下)自製造起一個月之時段內在調配物中分解不超過約95%時，托法替尼被視為化學穩定的。在一些實施例中，該時段為在25℃下兩個月、三個月、四個月或五個月。在一或多個實施例中，該時段為在25℃下六個月。在一或多個其他實施例中，當在40℃下自製造起一個月之時段內在調配物中分解不超過約95%時，托法替尼被視為化學穩定的。在一些實施例中，該時段為在40℃下兩個月、三個月、四個月或五個月。在一或多個實施例中，該時段為在40℃下六個月。

局部組合物

【0229】　應注意，本文中所揭示之局部組合物可呈凝膠、可流動半固體或液體形式施用至目標位點。在某些其他實施例中，其可呈乳液形式、呈軟膏形式、呈乳膏形式、呈油凝膠形式、呈氣霧劑形式、呈噴霧劑形式或呈泡沫形式

施用。

【0230】　在一或多個實施例中，組合物為乳液。在一或多個實施例中，組合物為油包水乳液。在一或多個實施例中，組合物為水包油乳液。在一或多個實施例中，組合物為包含疏水性劑、脂肪醇、表面活性劑、膠凝劑、多元醇及防腐劑之乳液。參見例如實例12之TOF013。

【0231】　在一或多個實施例中，組合物為油凝膠。在一或多個實施例中，油凝膠組合物為疏水性組合物。在一或多個實施例中，油凝膠組合物包含疏水性劑、潤膚劑及蠟。參見例如實例13之OT3.0005A。

【0232】　在一或多個實施例中，組合物可呈允許光通過而非明顯散射，從而在正常日光條件下可清楚看到後面之物體的透明凝膠形式施用。在一或多個實施例中，透明凝膠表示無或實質上無沈降物、降解產物或相分離之組合物。在一或多個實施例中，組合物可呈不含活性劑之透明凝膠形式施用。在一或多個實施例中，組合物可呈含活性劑之透明凝膠形式施用。

【0233】　在一或多個實施例中，組合物可呈在正常日光條件下允許一些光通過但無法清楚看到另一側之物體的半透明凝膠形式施用。在一或多個實施例中，組合物可呈不含活性劑之半透明凝膠形式施用。在一或多個實施例中，組合物可呈含活性劑之半透明凝膠形式施用。

【0234】　在一或多個實施例中，組合物可呈阻止輻射能尤其是光通過的不透明或混濁凝膠形式施用。在一或多個實施例中，組合物可呈不含活性劑之不透明或混濁凝膠形式施用。在一或多個實施例中，組合物可呈含活性劑之不透明或混濁凝膠形式施用。在一或多個實施例中，組合物在添加活性劑後變為不透明或混濁凝膠。在一或多個實施例中，組合物在添加活性劑前變為不透明或混濁凝膠。

【0235】　根據患者之疾患，所主張之組合物之施用可為例如每小時一次、每

十二小時一次(例如每日兩次)、每日一次、隔天一次或間歇性的。出於順應性之原因，在可能之情況下不太頻繁施用較佳，例如每日單次施用。在某些情況下，在需要延長或長期治療時，可提供初始劑量，繼而逐漸降低至較低之維持劑量，若發生進一步發作，則可增高劑量。

【0236】 在一或多個實施例中，托法替尼之初始劑量以組合物之重量計佔約0.1%至約1.2%。在一或多個實施例中，托法替尼之初始劑量以組合物之重量計佔約0.5%至約0.7%。在一或多個實施例中，托法替尼之初始劑量以組合物之重量計佔約0.5%、約0.6%、或約0.7%。在一或多個實施例中，托法替尼之初始劑量以組合物之重量計為約0.6%托法替尼。

【0237】 在一或多個實施例中，該局部組合物包含托法替尼鹽。在一或多個實施例中，托法替尼之特定平均粒徑小於或為約25微米、或小於約22微米、或小於約19微米、或小於或為約16微米、或小於或為約13微米、或小於約10微米、或小於或為約9微米、或小於或為約8微米、或小於或為約7微米、或小於或為約6微米、或小於或為約5微米。在一或多個某些實施例中，90%托法替尼粒子之粒徑小於或約為前述量之一。在一實施例中，平均粒徑範圍為約6微米至約11微米、或約7微米至約9微米、或約7.5微米至約8.5微米。藉由具有較小平均粒徑可輔助或增強皮膚滲透。

【0238】 在一或多個實施例中，載劑之濃度以重量計為約40%至約95%。在一或多個實施例中，載劑之濃度以重量計為約42%至約93%。在一或多個實施例中，載劑之濃度以重量計為約44%至約91%。在一或多個實施例中，載劑之濃度以重量計為約50%至約90%。在一或多個實施例中，載劑之濃度以重量計為約55%至約90%。在一或多個實施例中，載劑之濃度以重量計為約60%至約90%。在一或多個實施例中，載劑之濃度以重量計為約65%至約90%。在一或多個實施例中，載劑之濃度以重量計為約70%至約90%。在一或多個實施例

中，載劑之濃度以重量計為約75%至約90%。在一或多個實施例中，載劑之濃度為至少約40重量%、或至少約45重量%、或至少約50重量%、或至少約55重量%、或至少約60重量%、或至少約65重量%、或至少約70重量%、或至少約75重量%、或至少約80重量%、或至少約85重量%、或至少約90重量%、或至少約92重量%、或至少約94重量%及介於例如自約55%至約94%所列出之任兩個數值之間的任何範圍。在一些實施例中，載劑之濃度小於約95重量%，或濃度小於約90重量%，或濃度小於約85重量%、或小於約80重量%、或小於約70重量%、或小於約60重量%、或小於約50重量%。在一或多個實施例中，載劑之濃度為約70重量%、或約72重量%、或約74重量%、或約76重量%、或約78重量%、或約80重量%、或約82重量%、或約84重量%、或約86重量%、或約88重量%、或約90重量%、或約92重量%、或約94重量%、或約96重量%、或約98重量%。在一或多個實施例中，載劑之濃度為約79.3重量%、或約82.4重量%、或約87重量%、或約87.4重量%、或約88重量%、或約88.24重量%、或約88.6重量%。

【0239】　在一或多個實施例中，載劑包含至少一種疏水性劑。在一或多個實施例中，疏水性劑或載劑或者至少一種疏水性劑或載劑包含以下或選自由以下組成之群：油、礦物油、烴油、酯油、二羧酸酯、三酸甘油酯油、植物來源之油、動物來源之油、不飽和或多不飽和油、二酸甘油酯、PPG烷基醚、精油、矽酮油、液體石蠟、異烷烴、聚α-烯烴、聚烯烴、聚異丁烯、合成異烷烴、異十六烷、異十二烷、苯甲酸烷基酯、辛酸烷基酯、苯甲酸C12-C15烷基酯、辛酸C12-C15烷基酯、山萮酸花生醇酯、丙酸花生醇酯、月桂酸苯甲酯、肉豆蔻酸苯甲酯、棕櫚酸苯甲酯、雙(辛基十二烷基硬脂醯)二聚體二亞麻油酸酯、肉豆蔻酸丁酯、硬脂酸丁酯、乙基己酸鯨蠟硬脂醇酯、異壬酸鯨蠟硬脂醇酯、乙酸鯨蠟醇酯、乙基己酸鯨蠟醇酯、乳酸鯨蠟醇酯、肉豆蔻酸鯨蠟醇酯、辛酸鯨蠟醇酯、棕櫚酸鯨蠟醇酯、蓖麻油酸鯨蠟醇酯、油酸癸酯、二乙基己酸二乙二

醇酯、二辛酸二乙二醇酯、二異壬酸二乙二醇酯、二異壬酸二乙二醇酯、己酸二乙酯、己二酸二乙基己酯、蘋果酸二乙基己酯、琥珀酸二乙基己酯、己二酸二異丙酯、二聚酸二異丙酯、癸二酸二異丙酯、二異硬脂醇二聚體二亞麻油酸酯、富馬酸二異硬脂醇酯、蘋果酸二辛酯、癸二酸二辛酯、油酸十二醇酯、棕櫚酸乙基己酯、亞麻油酸之酯衍生物、椰酸乙基己酯、乙基己酸乙基己酯、羥基硬脂酸乙基己酯、異壬酸乙基己酯、棕櫚酸乙基己酯、壬酸乙基己酯、硬脂酸乙基己酯、硬脂酸十六醇酯、月桂酸己酯、月桂酸異戊酯、山萮酸異鯨蠟醇酯、羊毛脂酸異鯨蠟醇酯、棕櫚酸異鯨蠟醇酯、硬脂酸異鯨蠟醇酯、水楊酸異鯨蠟醇酯、硬脂酸異鯨蠟醇酯、硬脂酸異鯨蠟硬脂醇酯、辛酸異鯨蠟硬脂醇酯、乙基己酸異癸酯、異壬酸異癸酯、油酸異癸酯、異壬酸異壬酯、油酸異癸酯、癸酸異己酯、辛酸異壬酯、異硬脂酸異丙酯、羊毛脂酸異丙酯、月桂酸異丙酯、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸異丙酯、山萮酸異硬脂醇酯、檸檬酸異硬脂醇酯、芥酸異硬脂醇酯、乙醇酸異硬脂醇酯、異壬酸異硬脂醇酯、異硬脂酸異硬脂醇酯、乳酸異硬脂醇酯、亞麻油酸異硬脂醇酯、次亞麻油酸異硬脂醇酯、蘋果酸異硬脂醇酯、新戊酸異硬脂醇酯、棕櫚酸異硬脂醇酯、水楊酸異硬脂醇酯、酒石酸異硬脂醇酯、異壬酸異十三醇酯、異壬酸異十三醇酯、乳酸月桂酯、乳酸肉豆蔻酯、肉豆蔻酸肉豆蔻醇酯、新戊酸肉豆蔻酯、丙酸肉豆蔻酯、肉豆蔻酸辛基十二醇酯、二癸酸新戊二醇酯、辛基十二醇、硬脂酸辛酯、棕櫚酸辛酯、山萮酸辛基十二醇酯、羥基硬脂酸辛基十二醇酯、肉豆蔻酸辛基十二醇酯、硬脂酸辛基十二基硬脂醇酯、芥酸油醇酯、乳酸油醇酯、油酸油醇酯、肉豆蔻酸丙酯、丙二醇肉豆蔻醚乙酸酯、二癸酸丙二醇酯、二辛酸丙二醇酯、二辛酸丙二醇酯、馬來酸化大豆油、癸酸硬脂醇酯、庚酸硬脂醇酯、丙酸硬脂醇酯、醋酸生育酚、亞麻油酸生育酚酯、油酸甘油酯、乙基己酸十三醇酯、異壬酸十三醇酯、檸檬酸三異鯨蠟醇酯、瓊崖海棠樹油、鱷梨油、

杏核油、大麥油、琉璃苣籽油、金盞花油、canelle堅果樹油、芥花油、辛酸/癸酸甘油三酯、蓖麻油、椰子油、玉米油、棉油、棉籽油、月見草油、亞麻籽油、落花生油、榛子油、三醋酸甘油聚醚、庚酸甘油三酯、辛酸甘油三酯、十一酸甘油三酯、大麻籽油、荷荷芭油、紫花苜蓿油、玉米胚芽油、骨髓油、小米油、二辛酸/二癸酸新戊二醇酯、橄欖油、棕櫚油、百香花油、四硬脂酸新戊四醇酯、罌粟油、蓖麻油酸丙二醇酯、菜籽油、黑麥油、紅花油、芝麻油、牛油樹脂、豆油、大豆油、甜杏仁油、葵花油、水蒜芥油、丁香油、茶樹油、核桃油、小麥胚芽甘油酯、小麥胚芽油、PPG-2丁醚、PPG-4丁醚、PPG-5丁醚、PPG-9丁醚、PPG-12丁醚、PPG-14丁醚、PPG-15丁醚、PPG-15硬脂醚、PPG-16丁醚、PPG-17丁醚、PPG-18丁醚、PPG-20丁醚、PPG-22丁醚、PPG-24丁醚、PPG-26丁醚、PPG-30丁醚、PPG-33丁醚、PPG-40丁醚、PPG-52丁醚、PPG-53丁醚、PPG-10鯨蠟醚、PPG-28鯨蠟醚、PPG-30鯨蠟醚、PPG-50鯨蠟醚、PPG-30異鯨蠟醚、PPG-4月桂醚、PPG-7月桂醚、PPG-2甲醚、PPG-3甲醚、PPG-3肉豆蔻醚、PPG-4肉豆蔻醚、PPG-10油醚、PPG-20油醚、PPG-23油醚、PPG-30油醚、PPG-37油醚、PPG-40丁醚、PPG-50油醚、PPG-11硬脂醚、鯡魚油、鱈魚肝油、鮭魚油、環甲矽酮、二甲基聚矽氧烷、二甲矽酮、環氧基修飾之矽酮油、脂肪酸修飾之矽酮油、氟基修飾之矽酮油、甲基苯基聚矽氧烷、苯基三甲矽酮、聚醚基修飾之矽酮油及其中任兩者或更多者之混合物。在一些實施例中，疏水性劑或載劑包含以下或選自由以下組成之群：大豆油、椰子油、環甲矽酮、輕質礦物油、重質礦物油及其混合物。在一或多個實施例中，單獨測試溶劑與諸如托法替尼或芬戈莫德之活性劑的相容性，且僅在其通過以下方法中所描述之相容性測試時方加以使用。

【0240】　在一或多個實施例中，疏水性劑或載劑之濃度以重量計為約75%至約90%。在一或多個實施例中，疏水性劑或載劑之濃度以重量計為約55%至約

90%。在一或多個實施例中，疏水性劑或載劑之濃度以重量計為約50%至約90%。在一或多個實施例中，疏水性劑或載劑之濃度為至少約40重量%、至少約45重量%、至少約50重量%、至少約55重量%、至少約60重量%、至少約65重量%、至少約70重量%、至少約75重量%、至少約80重量%、至少約85重量%、至少約90重量%、至少約92重量%、至少約94重量%及介於例如自約55%至約94%所列出之任兩個數值之間的任何範圍。在一些實施例中，疏水性劑或載劑之濃度低於約90重量%、低於約80重量%、低於約70重量%、低於約60重量%、低於約50重量%。在一或多個實施例中，疏水性劑或載劑之濃度為約70重量%、或約72重量%、或約74重量%、或約76重量%、或約78重量%、或約80重量%、或約82重量%、或約84重量%、或約86重量%、或約88重量%、或約90重量%、或約92重量%、或約94重量%、或約96重量%、或約98重量%。在一或多個實施例中，疏水性劑或載劑之濃度為約79.3重量%、或約82.4重量%、或約87重量%、或約87.4重量%、或約88重量%、或約88.24重量%、或約88.6重量%。在一或多個實施例中，疏水性劑或載劑以重量計為約10%至約50%，例如以重量計約12%至約45%、或約12%至約40%、或約12%至約35%、或約12%至約30%、或約12%至約25%、或約12%至約20%、或約12%至約15%、或約11%至約45%、或約15%至約40%、或約18%至約45%、或約20%至約40%、或約20%至約30%、或約20%至約25%、或約10%、或約12%、或約14%、或約15%、或約16%、或約17%、或約18%、或約20%、或約22%、或約24%、或約26%、或約28%、或約30%、或約32%、或約34%、或約36%、或約38%、或約40%、或約42%、或約44%、或約46%、或約48%、或約50%，或在此等範圍內之任何其他數值。

【0241】　在一或多個其他實施例中，疏水性組合物包含膠化油。在一或多個實施例中，膠化油為膠化礦物油。在一或多個實施例中，膠化礦物油為

VERSAGEL®。VERSAGELs®為可用於不同的產品形式的膠化油或潤膚劑，包括例如VERSAGEL® m、VERSAGEL® p、VERSAGEL® r及VERSAGEL® s系列，並且提供不同的黏度等級。亦存在VERSAGELs®與異十六烷、或與異十二烷、或與氫化聚異丁烯、或與棕櫚酸異丙酯。在一實施例中，其為VERSAGEL® 750 m。在一實施例中，其為VERSAGEL® 200 m。在一實施例中，其為VERSAGEL® 500 m。在一實施例中，其為VERSAGEL® 1600 m。VERSAGEL® m含有礦物油加例如乙烯/丙烯/苯乙烯共聚物加例如丁烯/乙烯/苯乙烯共聚物加例如丁基化羥基甲苯或類似膠凝劑中之一或兩者或更多者的混合物。在一或多個實施例中，膠化油之濃度以重量計為約55%至約85%。在一或多個實施例中，膠化油之濃度以重量計為約60%至約80%。在一或多個實施例中，膠化油之濃度以重量計為約65%至約75%。在一或多個實施例中，膠化油之濃度以重量計為約55%至約95%。在一或多個實施例中，疏水性劑或載劑之濃度以重量計為約75%至約90%。在一或多個實施例中，疏水性劑或載劑之濃度以重量計為約21%至約39%。在一或多個實施例中，疏水性劑或載劑之濃度以重量計為約26%至約34%。在一或多個實施例中，疏水性劑或載劑之濃度以重量計為約9%至約24%。在一或多個實施例中，疏水性劑或載劑包含石蠟脂，其濃度為以重量計約9%至約24%、或以重量計約26%至約34%、或以重量計約21%至約39%、或以重量計約45%、或以重量計約50%、或以重量計約55%、或以重量計約60%。

【0242】　在一或多個實施例中，潤膚劑包含以下或選自由以下組成之群：甘油酯油、分支鏈酯、分支鏈烴油、異丙酯、異硬脂酸衍生物、棕櫚酸異丙酯、肉豆蔻酸異丙酯、油醇、PPG 15硬脂醚、乙基己酸鯨蠟硬脂醇酯、MCT油、環甲矽酮、二甲矽酮、異壬酸鯨蠟硬脂醇酯、羊毛脂油、二聚酸二異丙酯、己二酸二異丙酯、異山梨醇二甲醚、大豆油、單油酸甘油酯、異硬脂酸甘油酯、二

癸酸甘油酯、橄欖油、馬來酸化大豆油、棕櫚酸辛酯、異硬脂酸異丙酯、乳酸鯨蠟醇酯、蓖麻油酸鯨蠟醇酯、醋酸生育酚、乙醯化羊毛脂醇、醋酸鯨蠟醇酯、苯基三甲矽酮、油酸甘油酯、亞麻油酸生育酚、小麥胚芽甘油酯、丙酸花生醇酯、乳酸肉豆蔻醇酯、油酸癸酯、蓖麻油酸丙二醇酯、羊毛脂酸異丙酯、四硬脂酸新戊四醇酯、二辛酸/二癸酸新戊二醇酯、氫化椰子甘油酯、異壬酸異壬酯、異壬酸異十三醇酯、肉豆蔻酸肉豆蔻醇酯、檸檬酸三異鯨蠟醇酯、辛基十二醇、羥基硬脂酸辛酯、角鯊烯、異硬脂酸異丙酯、魚油、牛脂、棕櫚油、葵花油、菜籽油、大豆油、落花生油、椰子油、花生油、玉米油、核桃油、豆油及其混合物。其他適合潤膚劑之其他實例亦可見於Cosmetic Bench Reference, 第1.19-1.22頁(1996)，該文獻中關於潤膚劑之部分以引用之方式併入本文中。

【0243】　在一或多個實施例中，替代角鯊烷之潤膚劑之非限制性實例為角鯊烯、姥鮫烷、礦物油、氫化聚異丁烯、異十六烷、異癸烷、異十二烷、分支鏈烷烴及其混合物。

【0244】　在一或多個實施例中，替代異硬脂酸異丙酯之潤膚劑之非限制性實例為：異硬脂酸異硬脂醇酯、油酸油醇酯、硬脂酸異鯨蠟醇酯、月桂酸己酯、新戊酸異硬脂醇酯、硬脂酸乙基己酯、新戊酸辛基十二醇酯、辛酸鯨蠟硬脂醇酯、新戊酸異癸酯、油酸癸酯、乙基己酸異壬酯、異壬酸異壬酯、乙基己酸己基十二醇酯、異壬酸異十三醇酯、乙基己酸鯨蠟醇酯、新癸酸辛基十二醇酯、肉豆蔻酸辛基十二醇酯、異硬脂酸己基十二醇酯、羥基硬脂酸乙基己酯、硬脂醯氧基硬脂酸辛基十二醇酯、二亞麻油酸二異丙酯、異棕櫚酸辛酯、油酸異癸酯、棕櫚酸辛酯及其混合物。

【0245】　在一或多個實施例中，脂肪醇及/或脂肪酸之熔點為至少約40°C。

【0246】　在一或多個實施例中，脂肪醇包含以下或選自由以下組成之群：月桂醇、肉豆蔻醇、鯨蠟醇、硬脂醇、花生醇、山萮醇、二十四醇、二十六醇、

二十八醇、三十醇及三十四醇。在一或多個實施例中，脂肪酸包含以下或選自由以下組成之群：十二酸、十四酸、十六酸、十七酸、十八酸、二十酸、二十二酸、二十四酸、二十六酸、二十七酸、二十八酸、三十酸、三十二酸、三十三酸、三十四酸及三十五酸。

【0247】　在一或多個實施例中，脂肪醇以重量計佔約3%至約10%。舉例而言，約3重量%、或約4重量%、或約5重量%、或約6重量%、或約7重量%、或約8重量%、或約9重量%、或約10重量%。舉例而言，約4.1重量%、或約4.4重量%、或約4.5重量%、或約5重量%、或約5.6重量%、或約8.6重量%。

【0248】　在一或多個實施例中，脂肪醇少於約8重量%。舉例而言，少於約7重量%、或少於約6重量%、或少於約5重量%、或少於約4重量%。

【0249】　在一或多個實施例中，脂肪醇或脂肪酸之碳鏈經羥基取代。

【0250】　在一或多個實施例中，脂肪酸為12-羥基硬脂酸。

【0251】　在一或多個實施例中，組合物包含脂肪酸。脂肪酸可為直鏈脂肪酸、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、羥基脂肪酸或分支鏈脂肪酸。在一實施例中，脂肪酸為治療活性脂肪酸。在一或多個實施例中，脂肪酸為硬脂酸。在一實施例中，脂肪酸為治療活性蠟。

【0252】　在一或多個實施例中，脂肪酸充當發泡佐劑以發展出組合物之發泡性質及/或穩定泡沫。在一或多個實施例中，脂肪酸可在其碳鏈上具有16個或更多個碳，諸如十六酸(C16)、十七酸、硬脂酸(C18)、花生酸(C20)、山萮酸(C22)、二十四酸(C24)、二十六酸(C26)、二十七酸(C27)、二十八酸(C28)、三十酸、三十二酸、三十三酸、三十四酸及三十五酸，以及具有更長碳鏈之脂肪酸(至多C50)，或其混合物。在一或多個其他實施例中，脂肪酸係選自由在其碳鏈中具有14個或更少個碳之脂肪酸組成之群，諸如十二酸、肉豆蔻酸、肉豆蔻油酸及月桂酸。

【0253】 視情況，脂肪酸之碳原子鏈可具有至少一個雙鍵；替代地，脂肪酸可為分支鏈脂肪酸。脂肪酸之碳鏈亦可經羥基取代，諸如12-羥基硬脂酸。在一或多個較佳實施例中，脂肪酸為硬脂酸。

【0254】 在一或多個實施例中，組合物包含「發泡佐劑」，後者包含例如脂肪醇、脂肪酸及/或蠟。在一些實施例中，發泡佐劑為脂肪醇及蠟或脂肪酸及蠟。在一些實施例中，其為蠟。在一些實施例中，發泡佐劑包含脂肪醇、蠟或脂肪酸中之至少一者。在一些實施例中，發泡佐劑係選自由脂肪醇、蠟及脂肪酸組成之群。在一些實施例中，發泡佐劑為脂肪醇。在一些實施例中，發泡佐劑為脂肪酸。在一些實施例中，發泡佐劑為蠟。在一些實施例中，蠟具有發泡佐劑之性質。在一些實施例中，脂肪醇及/或脂肪酸及/或蠟為佐劑。在本揭示案之上下文中，與JAK抑制劑、尤其是與托法替尼相容之脂肪醇、脂肪酸及蠟為相容佐劑。

【0255】 在一或多個實施例中，發泡佐劑為兩親性的，且為基本上疏水性的，具有微小親水性區域。出於形成乳液之目的，不同於「標準表面活性劑」或「慣用表面活性劑」，此等發泡佐劑由於其自身乳化能力極弱而不能有效地作為乳液組合物中之獨立表面活性劑。脂肪醇及脂肪酸寬泛地描述為可發泡乳液組合物中之助表面活性劑，因為其有助於慣用表面活性劑提高泡沫品質，幫助改善發泡性質，且因為其部分由於其作為增稠劑之性質而穩定了泡沫。

【0256】 在一或多個實施例中，組合物含有聚合劑。以下以非限制性方式對例示性聚合劑進行分類。在某些情況下，既定聚合物可屬於以下所提供之類別中之超過一個類別。

【0257】 在一或多個實施例中，本發明之組合物包括膠凝劑。膠凝劑可藉由增加組合物之黏度，從而限制其自目標治療部位清除之速率來控制治療性組合物在該部位之滯留。此項技術中已知許多膠凝劑具有黏膜黏附性質。

【0258】 膠凝劑可為天然膠凝劑、合成膠凝劑及無機膠凝劑。可根據本發明之一或多個實施例使用之例示性膠凝劑包括例如天然存在之聚合材料，諸如刺槐豆膠、海藻酸鈉、酪蛋白酸鈉、卵白蛋白、明膠瓊脂、角叉菜膠、海藻酸鈉、黃原膠、槐樹籽提取物、黃蓍膠、瓜爾膠、澱粉、化學改質澱粉及其類似物；半合成聚合材料，諸如纖維素醚(例如羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素、甲基羥乙基纖維素、甲基羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基羧甲基纖維素、羧甲基纖維素及羧甲基羥乙基纖維素)、瓜爾膠、羥丙基瓜爾膠、可溶性澱粉、陽離子纖維素、陽離子瓜爾膠及其類似物；及合成聚合材料，諸如羧基乙烯聚合物、聚乙烯吡咯啶酮、聚乙烯醇、聚丙烯酸聚合物、聚甲基丙烯酸聚合物、聚乙酸乙烯酯聚合物、聚氯乙烯聚合物、聚偏二氯乙烯聚合物及其類似物。亦設想以上化合物之混合物。

【0259】 其他例示性膠凝劑包括丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物及羧基乙烯聚合物。非限制性實例包括Carbopol® 934、Carbopol® 940、Carbopol® 950、Carbopol® 980、Carbopol® 951及Carbopol® 981。

【0260】 但在其他實施例中，膠凝劑包括無機膠凝劑，諸如二氧化矽(煅製二氧化矽)。

【0261】 黏膜黏附/生物黏附已定義為合成或生物巨分子附著至生物組織。黏膜黏附劑為一類聚合生物材料，其展現水凝膠之基本特徵，亦即，藉由吸收水而膨脹並藉由與覆蓋上皮之黏膜黏附而相互作用。本發明之組合物可含有足以賦予生物黏附性質之量的黏膜黏附巨分子或聚合物。生物黏附巨分子增強生物活性劑在目標表面上或透過目標表面之遞送。黏膜黏附巨分子可選自酸性合成聚合物，較佳每四個重複或單體次單元部分具有一個酸性基團，諸如聚(丙烯酸)及/或聚(甲基丙烯酸)酸(例如Carbopol®、Carbomer®)、聚(甲基乙烯醚/馬來酸酐)共聚物，及其混合物及共聚物；酸性合成改質天然聚合物，諸如羧甲基纖

維素(CMC)；中性合成改質天然聚合物，諸如(羥丙基)甲基纖維素；鹼性帶胺聚合物，諸如殼聚糖；可獲自天然來源之酸性聚合物，諸如海藻酸、透明質酸、果膠、黃蓍樹膠及刺梧桐樹膠；及中性合成聚合物，諸如聚乙烯醇或其混合物。黏膜黏附聚合物之額外基團包括天然及化學改質之環糊精，尤其是羥丙基-β-環糊精。此種聚合物可呈游離酸、鹼或鹽形式存在。此項技術中已知許多黏膜黏附劑亦具有膠凝性質。

【0262】　在一或多個實施例中，聚合劑含有成膜組分。成膜組分可包括水不溶性烷基纖維素或羥烷基纖維素。例示性烷基纖維素或羥烷基纖維素聚合物包括單獨或組合之乙基纖維素、丙基纖維素、丁基纖維素、醋酸纖維素、羥丙基纖維素、羥丁基纖維素及乙基羥乙基纖維素。另外，可使用塑化劑或交聯劑來調節聚合物之特徵。舉例而言，可將諸如鄰苯二甲酸二丁酯或鄰苯二甲酸二乙酯之酯、諸如二乙基二苯基脲之醯胺、植物油、諸如油酸及肉豆蔻酸之脂肪酸及醇與纖維素衍生物組合使用。

【0263】　在一或多個實施例中，聚合劑包括相變聚合物，後者將組合物特性自投與前之流體樣改變為與目標黏膜表面接觸後之固體樣。此種相變由諸如溫度或pH變化及暴露於特定離子(例如Ca2+)之外部刺激引起。相變聚合物之非限制性實例包括聚(N-異丙基醯胺)及Poloxamer 407®。

【0264】　在一或多個實施例中，組合物包含基於矽酮之聚合物。在一或多個實施例中，非限制性實例包括二甲矽酮交聯聚合物、聚矽酮11、聚甲基倍半矽氧烷及其混合物。

【0265】　在一或多個實施例中，組合物包含選自包括乙烯/丙烯/苯乙烯共聚物、丁烯/乙烯/苯乙烯共聚物、丁基化羥基甲苯或類似膠凝劑之群的聚合物。

【0266】　在一或多個實施例中，組合物包含穩定劑。在一或多個實施例中，非限制性實例為：氯化苄二甲烴銨、苯甲醇、對羥基苯甲酸丁酯、脫氫乙酸/脫

氫乙酸酯、對羥基苯甲酸乙酯、咪唑啶基脲、對羥基苯甲酸甲酯、苯氧乙醇、苯乙醇、對羥基苯甲酸丙酯、山梨酸/山梨酸酯、乙酸/乙酸酯、苯甲酸/苯甲酸酯、硼酸/硼酸酯、氯甲酚、乳酸/乳酸酯、氯化本索寧、克菌丹(captan)、氯化十六烷基吡啶、氯丁醇、氯二甲苯酚、間甲酚、二唑啶基脲、DMDM乙內醯脲、甲基異噻唑啉酮/甲基氯異噻唑啉酮、苯酚、丙酸/丙酸酯、四級銨-15、黃蓍膠、木糖醇及其混合物。

【0267】 在一或多個實施例中，組合物包含抗氧化劑。在一或多個實施例中，非限制性實例為：抗壞血酸/抗壞血酸酯、棕櫚酸抗壞血酸酯、丁基化羥基苯甲醚、丁基化羥基甲苯、檸檬酸/檸檬酸鈉、EDTA二鈉、沒食子酸丙酯、焦亞硫酸鈉、亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉、酒石酸/酒石酸鈉、生育酚、托可索侖(tocophersolan)及其混合物。

【0268】 在一或多個實施例中，改質劑為包含以下或選自由以下組成之群的蠟：植物蠟、棕櫚蠟、小燭樹蠟、小冠椰子蠟、蔗蠟、藤蔓蠟、荷荷芭油、動物蠟、蜂蠟、石油衍生蠟、石蠟、聚乙烯及其衍生物。

【0269】 在一或多個實施例中，改質劑為包含以下之組合：(i)至少一種脂肪醇及至少一種脂肪酸；或(ii)至少一種脂肪醇及至少一種蠟；或(iii)至少一種脂肪酸及至少一種蠟；或(iv)至少一種脂肪醇、至少一種脂肪酸及至少一種蠟。

【0270】 在一或多個實施例中，至少一種改質劑包含以下或選自由以下組成之群：脂肪醇、脂肪酸及蠟，其中脂肪醇及/或脂肪酸在其碳主鏈中具有至少12個碳原子。在某些實施例中，改質劑為脂肪醇及脂肪酸及/或蠟之組合。

【0271】 在一些實施例中，脂肪醇及/或脂肪酸及/或蠟在環境溫度下為固體。在某些實施例中，脂肪醇及/或脂肪酸及/或蠟或其混合物之熔點超過約40°C。

【0272】 在一或多個實施例中，蠟為約0重量%至約6重量%。舉例而言，約1

重量%、或約2重量%、或約3重量%、或約4重量%、或約5重量%、或約6重量%。在一或多個實施例中，蠟為約0.2重量%。

【0273】 在一或多個實施例中，蠟少於約4重量%。舉例而言，少於約3重量%、或少於約2重量%、或少於約1重量%、或少於約0.5重量%。

【0274】 在一或多個實施例中，脂肪酸為約1重量%至約10重量%。舉例而言，約1重量%、或約2重量%、或約3重量%、或約4重量%、或約5重量%、或約6重量%、或約7重量%、或約8重量%、或約9重量%、或約10重量%。舉例而言，約2.4重量%、或約2.5重量%、或約3重量%。

【0275】 在一或多個實施例中，脂肪酸、脂肪醇及蠟(若存在)之總量為約1重量%至約10重量%。舉例而言，約1重量%、或約2重量%、或約3重量%、或約4重量%、或約5重量%、或約6重量%、或約7重量%、或約8重量%、或約9重量%、或約10重量%。舉例而言，約2.4重量%、或約2.5重量%、或約3重量%。

彈性體

【0276】 在一或多個實施例中，彈性體為此項技術中已知的化妝品或醫藥級彈性體。在一或多個實施例中，彈性體為矽酮油與矽酮交聯聚合物之混合物。在一或多個實施例中，彈性體為二甲矽酮與矽酮交聯聚合物之混合物。在一或多個實施例中，彈性體為環戊矽氧烷與矽酮交聯聚合物之混合物。在一或多個實施例中，彈性體為矽酮油與二甲矽酮/乙烯基二甲矽酮交聯聚合物之混合物。在一或多個實施例中，彈性體為矽酮油與石蠟脂及二甲矽酮交聯聚合物之混合物。在一或多個實施例中，彈性體為矽酮油與PEG-12二甲矽酮交聯聚合物之混合物。在一或多個實施例中，彈性體為矽酮油與EG-1二甲矽酮/PPG-20交聯聚合物之混合物。在一或多個實施例中，至少一種彈性體包含環戊矽氧烷(及)聚矽酮11 (Grant MGS-彈性體1100)、二甲矽酮(及)聚矽酮11 (Gransil DMG-3)、環戊矽氧烷(及)石蠟脂(及)聚矽酮11 (MGS-彈性體1148P)、環戊矽氧烷及二甲矽酮

交聯聚合物(ST-彈性體10)及二甲矽酮(及)二甲矽酮交聯聚合物(DOWSIL™ 9041)中之一或多種。在一些實施例中，彈性體為ST彈性體10。在一或多個實施例中，彈性體之非限制性實例描述於「Elastomers」 Cosmetic Ingredients - SpecialChem Website (2019 年 12 月 30 日) (https://cosmetics.specialchem.com/selectors?indexpage=1&q=elastomer) 中，且以引用之方式整體併入。在一或多個實施例中，藉由添加環甲矽酮或二甲矽酮來稀釋彈性體。

矽酮增稠劑

【0277】 矽酮增稠劑包含一或多種聚矽氧烷衍生組分。此種聚矽氧烷通常為交聯的，且其具有橡膠樣特徵，從而需要其溶解於油(通常為矽酮油)中。此種矽酮增稠劑之一個實例為彈性體，例如ST-彈性體10 (Dow Corning)，其為高分子量二甲矽酮交聯聚合物(12%)於環戊矽氧烷(環甲矽酮、矽酮溶劑)中之混合物。在一或多個實施例中，彈性體為載劑之主要組分。在一或多個實施例中，矽酮增稠劑可充當基質載劑。在一或多個實施例中，矽酮增稠劑提供如愉悅絲滑感覺以及不黏及/或不膩感之特徵。在一或多個實施例中，矽酮增稠劑充當滲透增強劑。

【0278】 在一或多個實施例中，載劑基質包含矽酮增稠劑。在一或多個實施例中，載劑基質包括包含矽酮增稠劑之矽酮。在一或多個實施例中，載劑基質包括包含矽酮增稠劑及矽酮油之矽酮。

【0279】 在一或多個實施例中，矽酮以重量計以約75%至約95%存在於組合物中。舉例而言，以重量計約78%至約93%、或約80%至約92%、或約82%至約90%、或約85%至約88%、或約75%、或約76%、或約77%、或約78%、或約79%、或約80%、或約81%、或約82%、或約83%、或約84%、或約85%、或約86%、或約87%、或約88%、或約89%、或約90%、或約91%、或約92%、或約

93%、或約94%、或約95%，或在前述任兩者之間的範圍。

【0280】 在一或多個實施例中，矽酮以重量計以約45%至約75%存在於組合物中。舉例而言，以重量計約48%至約73%、或約50%至約70%、或約52%至約68%、或約55%至約65%、或約58%至約63%、或約45%、或約46%、或約47%、或約48%、或約49%、或約50%、或約51%、或約52%、或約53%、或約54%、或約55%、或約56%、或約57%、或約58%、或約59%、或約60%、或約61%、或約62%、或約63%、或約64%、或約65%、或約66%、或約67%、或約68%、或約69%、或約70%、或約71%、或約72%、或約73%、或約74%、或約75%，或在前述任兩者之間的範圍。

【0281】 在一或多個實施例中，矽酮以重量計以約45%或更少、或以約44%或更少、或以約43%或更少、或以約42%或更少、或以約41%或更少、或以約40%或更少、或以約39%或更少、或以約38%或更少、或以約37%或更少、或以約36%或更少、或以約35%或更少、或以約34%或更少、或以約33%或更少、或以約32%或更少、或以約31%或更少、或以約30%或更少、或以約28%或更少、或以約26%或更少、或以約24%或更少、或以約22%或更少、或以約20%或更少、或以約18%或更少、或以約16%或更少、或以約15%或更少、或以約12%或更少、或以重量計以約10%或更少存在於組合物中。在一或多個其他特定實施例中，藥物載劑經調配含以重量計少於約30%之矽酮、或以重量計少於約25%之矽酮、或以重量計少於約20%之矽酮、或以重量計少於約15%之矽酮、或以重量計少於約10%之矽酮、或以重量計少於約7.5%之矽酮、或以重量計少於約5%之矽酮、或以重量計少於約2%之矽酮；或以重量計少於約1%之矽酮；或以重量計少於約0.5%之矽酮；或以重量計約1%至約5%之矽酮，或在前述任兩者之間的範圍。在一或多個其他特定實施例中，藥物載劑不包含除環甲矽酮或二甲矽酮以外之矽酮。在一或多個其他特定實施例中，藥物載劑不包含除環甲矽

酮以外之矽酮。在一或多個其他特定實施例中，藥物載劑不包含除二甲矽酮以外之矽酮。

【0282】 在一或多個實施例中，半固體疏水性油為組合物中之次要組分，例如以組合物之重量計以少於約45%、以少於約40%、以少於約35%、以少於約30%、以少於約25%、少於約20%、少於約15%、少於約10%、少於約7.5%、少於約5%、少於約2.5%、少於約1%、或少於約0.5%存在。在一或多個替代實施例中，省略半固體油。

【0283】 在一些實施例中，組合物可含有疏水性油及一或多種改質劑。在一些實施例中，組合物顯示此種油之黏度增加，且即使在向其中添加少量懸浮之活性成分時亦可觀察到組合物之黏度實質性或協同增加。

黏度

【0284】 組合物之黏度為調配半固體局部藥物產品時之重要考量。一方面，黏度應足夠高以使得尤其能夠：(i)將產品適當分配在患者之皮膚上而不存在易流動液體；(ii)足夠皮膚感覺以確保患者順應性；(iii)若活性成分懸浮，則活性成分均勻分佈以避免API晶體聚集。另一方面，藥物產品之黏度應足夠低以使得尤其能夠：(i)自容器(例如管或泵)適當擠出產品；(ii)良好皮膚感覺以改良患者順應性；(iii)工業適用之混配及包裝製造製程。

【0285】 包含低濃度活性成分之半固體藥物產品之製造及規模擴大可能亦具挑戰性。當低濃度之活性成分懸浮時，可能難以在整體產品中獲得活性成分之均勻分佈，尤其在工業規模上。另外，當由於活性劑與賦形劑比率變化而使活性成分之濃度實質上降低時，可能產生化學穩定性問題。在一或多個實施例中，調配物之黏度在製造過程中應有助於成分之均勻混合及懸浮物之均勻分佈。

【0286】 在一或多個實施例中，藉由Anton Par流變儀MCR302、板/板50 mm

幾何圖形(「Anton Par」)量測黏度。在一或多個實施例中，可在不同的剪切速率，例如100 s-1、10 s-1、1 s-1或0.1 s-1下量測剪切力。在一或多個實施例中，使用得自TA儀器之DHR3流變儀量測黏度。

【0287】 在一或多個實施例中，當藉由Anton Par加以量測時，在100 s-1之剪切速率下，本文中所描述之組合物的黏度範圍為約3000 mPa.s至約9000 mPa.s。舉例而言，3500 mPa.s至約8500 mPa.s-1、或約4000 mPa.s至約8000 mPa.s-1、或約4500 mPa.s至約7500 mPa.s-1、或約4700 mPa.s至約7500 mPa.s-1、或約4800 mPa.s至約7500 mPa.s-1、或約5000 mPa.s至約7200 mPa.s-1、或約5200 mPa.s至約7000 mPa.s-1、或約5400 mPa.s至約6900 mPa.s-1、或約5800 mPa.s至約6700 mPa.s-1、或約6000 mPa.s至約8000 mPa.s-1、或約6400 mPa.s至約8000 mPa.s-1、或約6800 mPa.s至約8000 mPa.s-1，或此等範圍內之任何其他數值。

【0288】 在一或多個實施例中，當藉由Anton Par加以量測時，在10 s-1之剪切速率下，本文中所描述之組合物的黏度範圍為約15000 mPa.s至約35000 mPa.s。舉例而言，15500 mPa.s至約32000 mPa.s-1、或約15800 mPa.s至約30000 mPa.s-1、或約16000 mPa.s至約29000 mPa.s-1、或約16500 mPa.s至約28500 mPa.s-1、或約16800 mPa.s至約28000 mPa.s-1、或約17000 mPa.s至約27800 mPa.s-1、或約17200 mPa.s至約27500 mPa.s-1、或約17400 mPa.s至約27000 mPa.s-1、或約17800 mPa.s至約26500 mPa.s-1、或約18000 mPa.s至約26000 mPa.s-1、或約18500 mPa.s至約25500 mPa.s-1、或約19000 mPa.s至約25000 mPa.s-1、或約19500 mPa.s至約24500 mPa.s-1、或約20000 mPa.s至約24000 mPa.s-1、或約20500 mPa.s至約23500 mPa.s-1，或此等範圍內之任何其他數值。在一或多個實施例中，藉由Anton Par流變儀MCR 302、板/板50 mm幾何圖形量測黏度。

【0289】 在一或多個其他實施例中，藉由布氏黏度計(諸如DV II CP)量測黏

度。如熟習此項技術者應瞭解，黏度量測值尤其可根據所使用之黏度計、所使用之剪切速率、測桿及容器以及組合物之體積而變化。

【0290】 在一或多個實施例中，當溫度升高時，黏度增加。

【0291】 在一或多個實施例中，當溫度升高時，黏度降低。

【0292】 在一或多個實施例中，在基於彈性體之調配物(例如，約87%彈性體)中，當溫度升高或溫度變化時，黏度保持大體上恆定或恆定。此不同於例如基於石蠟脂之調配物，其中黏度隨著溫度升高而降低。在一或多個實施例中，「大體上恆定」意指至多約20%之黏度波動為可接受的。在一或多個實施例中，恆定允許至多約10%之小波動。在一些實施例中，黏度在約15℃至約37℃之間保持大體上恆定或恆定。在一些實施例中，黏度在約16℃至約30℃之間、或在約18℃至約27℃之間、或在約20℃至約25℃之間保持大體上恆定或恆定。在一或多個實施例中，在基於彈性體之調配物中，使用振盪量測時，當溫度變化時，黏度保持大體上恆定或恆定。

【0293】 在本文之上下文中，基於彈性體之調配物為調配物之大部分包含彈性體之調配物。在本文之上下文中，基於石蠟脂之調配物為調配物之大部分包含石蠟脂之調配物。

【0294】 如熟習此項技術者應瞭解，為了形成凝膠而非液體或易流動調配物，關於調配物中應存在多少彈性體可因多種因素而異，包括視彈性體類型、彈性體比例及其他成分而定。舉例而言，具有較高聚合物含量之彈性體一般將更黏，而更黏彈性體將促成存在較高量之其他成分並允許較低比例之彈性體。此外，若除彈性體以外亦提供一或多種黏性油(例如椰子油)，則可能需要較低含量之彈性體來達成凝膠，而若除彈性體以外亦提供一或多種液體非黏性或低黏性油(例如輕質礦物油)，則較高含量之彈性體可適於形成凝膠。類似地，下調彈性體調配物中液體矽酮(例如環戊矽氧烷)之比例可導致需要較低含量之彈

性體來達成凝膠，而增高液體矽酮(例如環戊矽氧烷)之比例可導致需要較高含量之彈性體來達成凝膠。

多元醇

【0295】 如本文中所使用之標識「多元醇」為在其分子結構中含有至少兩個羥基之有機物質。在一或多個實施例中，多元醇為二醇(在其分子結構中含有兩個羥基之化合物)。二醇之實例包括丙二醇(例如1,2-丙二醇及1,3-丙二醇)、丁二醇(例如1,2-丁二醇、1,3-丁二醇、2,3-丁二醇及1,4-丁二醇)、丁烯二醇(例如1,3-丁烯二醇及1,4-丁烯二醇)、丁炔二醇、戊二醇(例如戊-1,2-二醇、戊-1,3-二醇、戊-1,4-二醇、戊-1,5-二醇、戊-2,3-二醇及戊-2,4-二醇)、己二醇(例如己-1,6-二醇、己-2,3-二醇及己-2,56-二醇)、辛二醇(例如辛-1,8-二醇)、新戊二醇、2-甲基-1,3-丙二醇、二乙二醇、三乙二醇、四乙二醇、二丙二醇及二丁二醇。

【0296】 在一或多個實施例中，多元醇為三醇(在其分子結構中含有三個羥基之化合物)，諸如甘油、丁-1,2,3-三醇、丁-1,2,4-三醇及己-1,2,6-三醇。

【0297】 在一或多個實施例中，多元醇為糖。例示性糖包括但不限於單糖、二糖、寡糖及糖醇。

【0298】 單糖為不能水解成更小單元之單糖。單糖之經驗式為(CH2O)n，且大小可在三糖(=3)至七糖(n=7)之範圍內。例示性單糖化合物為例如核糖、葡萄糖、果糖及半乳糖。

【0299】 二糖由連接在一起之兩個單糖組成，諸如蔗糖、麥芽糖及/或乳糖。

【0300】 在一或多個實施例中，多元醇為糖醇(亦稱為多元醇、多羥基醇或聚醇)或糖之氫化形式，其羰基(醛或酮，還原糖)已還原為一級或二級羥基。其通常用於替代食品中之蔗糖，通常與高強度人工甜味劑組合以抵消低甜度。適合根據本發明使用之一些例示性糖醇為甘露醇、山梨醇、木糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇。(麥芽糖醇及乳糖醇並非完全氫化之化合物，其為與多元醇組合之單

糖。)本揭示案之範疇內設想多元醇之混合物，其包括(1)包含或選自二醇及三醇之至少一種多元醇；及(2)糖。

【0301】　根據一些實施例，組合物為不含多元醇的，亦即，組合物不包含任何量之多元醇。

【0302】　在其他實施例中，組合物實質上不含多元醇，且包含以重量計少於約5%之最終濃度之多元醇、或以重量計少於約2%、或以重量計少於約1%。在一些實施例中，組合物包含微小量多元醇。在調配物包括不顯著或微小量多元醇，諸如以重量計少於約0.1%或少於約0.05%時，其被視為基本上不含多元醇。

【0303】　在一或多個實施例中，多元醇存在於組合物中以提供部分溶解度。在一或多個實施例中，多元醇以重量計以約5%至約30%存在於組合物中。舉例而言，以重量計約7%至約25%、或約8%至約20%、或約8%至約15%、或約5%、或約10%、或約15%、或約20%、或約25%、或約30%，或在前述任兩者之間的範圍。

【0304】　在一或多個實施例中，多元醇連接至疏水性部分。在本揭示案之上下文中，與疏水性部分連接之多元醇仍定義為「多元醇」，只要其仍包含兩個或更多個游離羥基即可。

【0305】　在一實施例中，多元醇連接至親水性部分。在本揭示案之上下文中，與親水性部分連接之多元醇仍定義為「多元醇」，只要其仍包含兩個或更多個游離羥基即可。

【0306】　在一或多個實施例中，組合物不具親水性或實質上不具親水性。

【0307】　在一或多個實施例中，組合物為疏水性的或實質上為疏水性的。

【0308】　在一或多個實施例中，組合物不含或實質上不含選自由表面活性劑、聚合膠凝劑、多元醇、質子溶劑、極性非質子溶劑及短鏈醇組成之群的一

或多者。

【0309】 在一或多個實施例中，組合物含有以組合物之重量計少於約0.4%、或以組合物之重量計少於約0.2%、或少於約0.1%、或以組合物之重量計少於約0.05%的表面活性劑、聚合膠凝劑、多元醇、質子溶劑、極性非質子溶劑及短鏈醇之一或其中任兩者或更多者之組合。

【0310】 作為治療劑之成分

【0311】 在一或多個實施例中，組合物中之賦形劑可具有完成及/或增強及/或補充JAK抑制效應之治療效應。在一或多個實施例中，組合物中之賦形劑可具有完成及/或增強及/或補充S1PR調節劑或促效劑效應之治療效應。在一些實施例中，賦形劑當連同活性劑一起施用時可具有協同效應。

【0312】 在某些實施例中，疏水性劑或載劑可具有治療性質。舉例而言，一些油，例如一些精油可殺死微生物或損害其生長，且可有效或支持治療或預防涉及微生物感染之疾患，諸如細菌、真菌及病毒疾患。另外，疏水性劑可用於治療涉及皮膚受損之疾患，諸如牛皮癬或異位性皮炎。在例如以感染及/或炎症為特徵之疾患中，疏水性劑或載劑與治療有效脂肪醇或脂肪酸之組合可提供有益效應。

【0313】 脂肪醇亦可具有治療性質。已報告長鏈飽和及單不飽和脂肪醇(例如硬脂醇、瓢兒菜醇、花生醇及山萮醇(二十二醇))具有抗病毒、抗感染、抗增殖及消炎性質(參見例如美國專利第4,874,794號)。亦已知更長鏈脂肪醇(例如二十四醇、二十六醇、二十七醇、二十八醇、三十醇等)之代謝調節性質及組織供能性質。

【0314】 在一或多個實施例中，活性劑可為安慰劑或化妝品劑。在一或多個實施例中，組合物適用於製造包括安慰劑或活性劑之藥物。

活性劑之組合

【0315】 若干病症涉及超過一種病因學因素之組合；因此，使用超過一種活性劑係有利的。舉例而言，牛皮癬涉及過度細胞增殖及不充分細胞分化以及炎症。異位性皮炎涉及角化細胞生長異常、皮膚乾燥及炎症。細菌、真菌及病毒感染涉及受影響部位之病原體拓殖及炎症。因此，在許多情況下，可能需要醫藥組合物中包括活性劑之組合。因而，在一或多個實施例中，該組合物以治療有效濃度包括至少兩種活性劑。

【0316】 在一或多個實施例中，提供一種組合物，其中該組合物包含至少兩種活性劑，該至少兩種活性劑包括以下或選自由以下組成之群：JAK抑制劑(例如托法替尼)、S1PR調節劑或促效劑(例如芬戈莫德)、抗生素劑、類固醇消炎劑、免疫抑制劑、免疫調節劑、免疫調控劑、激素劑、雄激素、雌激素、前列腺素、抗雄激素劑、睾固酮抑制劑、二氫睾固酮抑制劑、絲胺酸蛋白酶抑制劑、半胱胺酸蛋白酶抑制劑、抗細菌劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗寄生蟲劑、抗微生物劑、抗癢劑、防瘢痕形成劑、止癢劑、抗組胺劑、類視色素、維生素A、維生素A衍生物、維生素B、維生素B衍生物、維生素C、維生素C衍生物、維生素D、維生素D衍生物、維生素E、維生素E衍生物、維生素F、維生素F衍生物、維生素K、維生素K衍生物、創傷癒合劑、麻醉劑、抗過敏劑、角質溶解劑、尿素、尿素衍生物、肽、神經肽、過敏原、免疫原性物質、二羧酸、壬二酸、癸二酸、己二酸、富馬酸、類視色素、抗增殖劑、抗癌劑、光動力治療劑、金屬、銀、金屬氧化物、二氧化鈦、氧化鋅、氧化鋯、氧化鐵、氧化矽、有機金屬化合物及有機硼化合物、有機鉍化合物、碲化合物、抗疣劑及煤焦油。在一些實施例中，提供來自前述類別中任一者之兩種或更多種劑的組合，例如兩種或更多種JAK抑制劑之組合或JAK抑制劑(例如托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽)與S1PR調節劑或促效劑(例如芬戈莫德或其醫藥學上可接受之鹽)的組合。

【0317】 在一或多個實施例中，該組合物包含JAK抑制劑及一或多種其他活性劑。在一些實施例中，該組合物包含兩種或更多種JAK抑制劑。在一些實施例中，該組合物包含兩種或更多種JAK抑制劑及一或多種其他活性劑。

【0318】 在一或多個實施例中，該組合物包含JAK抑制劑與抗癢劑之組合。在一或多個實施例中，該組合物包含JAK抑制劑與止癢劑之組合。在一或多個實施例中，該組合物包含JAK抑制劑與類視色素之組合。在一或多個實施例中，該組合物包含JAK抑制劑與麻醉劑之組合。在一或多個實施例中，該組合物包含JAK抑制劑與抗生素之組合。在一或多個實施例中，該組合物包含JAK抑制劑與類固醇之組合。在一或多個實施例中，該組合物包含JAK抑制劑與抗組胺劑之組合。

【0319】 在一或多個實施例中，抗組胺劑以約0.5%至約2%存在。舉例而言，鹽酸苯海拉明以重量計以約1%存在。

【0320】 在一或多個實施例中，類固醇以約0.001%至約5%存在。舉例而言，丙酮曲安西龍以重量計以約0.025%存在。

【0321】 在一或多個實施例中，類視色素以約0.01%至約3%存在。舉例而言，阿達巴林(adapalene)以重量計以約0.25%或約0.3%、或約0.35%存在。

【0322】 在一或多個實施例中，抗生素以約0.5%至約10%存在。舉例而言，多西環素(doxycycline)以重量計以約1.5%、或約2.25%、或約3%存在。

【0323】 在一或多個實施例中，該組合物包含JAK抑制劑與芬戈莫德之組合。

【0324】 有四種已知哺乳動物JAK：JAK1 (詹納斯激酶1)、JAK2、JAK3 (亦稱為白血球詹納斯激酶；JAKL；及L-JAK)及TYK2 (蛋白酪胺酸激酶2)。

【0325】 JAK抑制劑之非限制性實例為：吡咯并吡啶及吡咯并嘧啶、環丁烯、酪胺酸磷酸化抑素AG490、托法替尼、地西羅替尼(decernotinib) (VX-

509)、魯索替尼(ruxolitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、CYT387、GLPG0634、AC-430、非博替尼(fibotinib) (GLPG0634)、培非替尼(peficitinib) (ASP015K)、ABT-494、賽度替尼(cerdulatinib)、菲卓替尼(fedratinib)、非戈替尼(filgotinib)及帕瑞替尼(pacritinib)。

【0326】 在一或多個實施例中，設想抗細菌劑、消炎劑、抗真菌劑及抗病毒劑中任兩種或更多種之組合。

【0327】 在一或多個實施例中，疏水性組合物進一步包含選自抗生素劑、抗細菌劑、抗真菌劑、控制酵母之劑、抗病毒劑及抗寄生蟲劑之群的抗感染劑。在一個實施例中，抗感染劑包含三環抗生素。組合疏水性組合物之抗感染效應與抗感染劑不僅可產生改良效應或在一些實施例中協同效應並因此獲得更高治療成功率，而且例如與改質劑組合可達成活性藥物成分為化學穩定的且調配物為物理穩定的調配物。此外，使用基於疏水性之無水調配物可使調配物之抗微生物及抗病毒潛能最大化。

【0328】 在一或多個實施例中，可藉由使用含疏水性API之疏水性載劑來改良局部遞送。

【0329】 在一或多個實施例中，儲存在密封輕質氣密性容器或罐中可有助於保存調配物。

【0330】 在一或多個實施例中，視情況添加至少一種額外活性劑。

【0331】 在一些實施例中，包含JAK抑制劑(例如托法替尼)之局部組合物與經口藥物(例如抗生素、抗真菌劑、抗病毒劑、止癢劑、抗組胺劑或類固醇)一起共同投與。在一些實施例中，包含JAK抑制劑(例如托法替尼)及芬戈莫德之局部組合物與經口藥物(例如抗生素、抗真菌劑、抗病毒劑、止癢劑、抗組胺劑或類固醇)一起以治療有效量共同投與。在一些實施例中，止癢劑為舍洛匹坦(serlopitant)。舉例而言，在一些實施例中，給與約5 mg至15 mg舍洛匹坦作為初

始經口劑量。在一些實施例中，每日經口劑量為約1 mg至約25 mg。在一些實施例中，每日經口劑量為約3 mg至約12 mg。在一些實施例中，舍洛匹坦之每日劑量為約3 mg、約4 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg、約10 mg、約11 mg或約12 mg。

【0332】 無論本文中在何處使用特定活性劑，其皆可由相同活性劑之另一形式替代。舉例而言，在一或多個實施例中，檸檬酸托法替尼可由托法替尼之另一形式替代，或在一或多個實施例中，鹽酸芬戈莫德可由芬戈莫德之另一形式替代。術語「形式」可包括例如鹽、水合物、晶體、多晶型物、對映異構體、異構體、離子、複合物及其類似物。在一或多個實施例中，活性劑可呈鹽、水合物、晶體、一或多種多晶型物、一或多種對映異構體、異構體、離子、複合物或任何其他醫藥學上可接受之形式的形式。在一或多個實施例中，該形式為鹼，例如托法替尼鹼或芬戈莫德鹼。每當使用術語「托法替尼」或「芬戈莫德」時，其包括所有不同形式。

【0333】 在一或多個實施例中，該額外活性劑之濃度在以組合物之重量計約0.1%至約10% (例如以重量計約0.1%至約8%、或以重量計約0.1%至約5%、或以重量計約0.1%至約3%、或以重量計約0.1%至約2%、或以重量計約0.1%至約1%、或以重量計約0.1%至約0.75%、或以重量計約0.1%至約0.5%、或以重量計約0.1%至約0.25%、或以重量計約0.25%至約10%、或以重量計約0.5%至約10%、或以重量計約1%至約10%、或以重量計約2%至約10%、或以重量計約4%至約10%、或以重量計約6%至約10%、或以重量計約7%至約10%、或以重量計約8%至約10%、或以重量計約0.5%至約2.0%、或以重量計約0.75%至約1.5%、或以重量計約1%至約3%、或以重量計約1%至約4%、或以重量計約2%至約6%)之範圍內。在一些實施例中，該額外活性劑之濃度為以重量計至少約0.05%、或以重量計至少約0.1%、或以重量計至少約0.5%、或以重量計至少約

1%、或以重量計至少約2%、或以重量計至少約4%、或以重量計至少約6%、或以重量計至少約8%或以重量計至少約10%，或在任兩個前述量之間。在一或多個實施例中，額外活性劑在少量時為治療有效的，且額外活性劑之濃度在以組合物之重量計約0.0001%與約0.1%之間(例如，以重量計約0.0005%至約0.05%，或以重量計約0.001%至約0.01%)。

【0334】 在一個實施例中，該組合物可用於治療異位性皮炎。

【0335】 在另一實施例中，該組合物可用於治療牛皮癬。

【0336】 在又另一實施例中，該組合物可用於治療濕疹。

【0337】 在一些實施例中，用本文中所揭示之組合物治療之患者經診斷患有異位性皮炎。AD之診斷係臨床進行且基於病史特徵、皮膚病變之形態及分佈以及相關臨床徵象。各組已開發正式標準集來輔助分類。舉例而言，可根據Eichenfield等人(「Guidelines of care for the management of atopic dermatitis」, J. Am. Acad. Dermatol., 70(2):338-346)，使用以下標準來診斷患者：(i)基本特徵(必須存在)；(ii)重要特徵(為診斷提供支持)；(iii)相關特徵；及(iv)排除條件。皮膚活檢樣本或其他測試(諸如血清免疫球蛋白E、氫氧化鉀製劑、貼膚試驗及/或基因檢測)有時可能有益於排除其他或相關皮膚疾患。

【0338】 舉例而言，用於診斷個體患有異位性皮炎之基本特徵可包括瘙癢及濕疹(急性、亞急性、慢性)。濕疹可由(i)典型形態及年齡特異性模式以及(ii)慢性或復發病史組成。年齡特異性模式可包括(1)嬰幼兒面部、頸部及伸肌受累，(2)任何年齡組之當前或先前撓曲病變，以及(3)腹股溝及腋窩區毛髮稀疏。

【0339】 可見於大部分異位性皮炎病例中且為診斷提供支持的一些關鍵特徵包括：(1)發病年齡早。(2)特異反應性，包括個人及/或家族史及免疫球蛋白E反應性，以及(3)乾燥病。

【0340】 已存在可能有助於診斷異位性皮炎之與異位性皮炎相關之其他臨床

特徵，但範圍過於廣泛而無法供研究及流行病學研究用於定義或鑑定異位性皮炎。此等包括(1)非典型血管反應(例如面色蒼白、白色皮膚劃紋現象、遲發性轉白反應)；(2)毛角化病/白糠疹/多線樣腳掌/鱗癬；(3)眼/眶周變化；(4)其他區域性發現(例如，口周變化/耳周病變)；及(5)毛囊周增生/苔癬化/瘙癢病變。

【0341】 異位性皮炎之診斷亦依賴於排除其他病因之其他疾患，諸如：疥瘡、脂溢性皮炎、接觸性皮炎(刺激性或過敏性)、魚鱗病、皮膚T細胞淋巴瘤、牛皮癬、光敏感性皮膚病、免疫缺陷疾病及紅皮病。

【0342】 對於假定異位性皮炎之患者，無可推薦用於診斷及/或評定疾病嚴重程度之特異性生物標記物。不推薦監測免疫球蛋白E水準來進行疾病嚴重程度之常規評定。推薦臨床醫生詢問有關瘙癢、睡眠、對日常活動之影響及疾病持續性之一般性問題，且目前在切實可行時主要使用可利用之量表。

【0343】 醫師應意識到並評定與異位性皮炎相關之疾患，諸如鼻炎/鼻結膜炎、氣喘、食物過敏、睡眠障礙、抑鬱及其他神經精神疾患，且推薦醫師在適合時與患者對其進行討論作為治療/控制計劃之一部分。整合性跨領域照護方法可能為有價值的，且建議用於呈現常見關聯之異位性皮炎患者。

【0344】 在一些實施例中，用本文中所揭示之組合物治療之患者經診斷患有牛皮癬。牛皮癬為慢性炎症性多器官疾病，其被充分表徵之病變往往出現在皮膚及關節中。儘管該疾病具有許多特徵甚至是病理特徵，但皮膚牛皮癬尚不存在確定診斷標準，且亦未對該疾病之臨床範圍進行統一分類。對牛皮癬進行分類之早期方法包括發病年齡、疾病嚴重程度及形態評估。後者已產生斑塊狀、點滴狀、膿疱型及紅皮型作為牛皮癬之亞型。不同於其他自體免疫疾病，組織病理學檢查及血液檢驗在診斷牛皮癬方面一般並非有價值之工具。然而，偶爾地，皮膚病理學評估可能有助於證實牛皮癬之診斷。因而，在大部分情況下，牛皮癬之診斷主要依賴於模式識別，亦即皮膚病變及關節之形態評估。K.

Smriti等人，「Diagnosis and classification of psoriasis」, Autoimmunity Reviews, 13(4-5):490-495。

【0345】 皮膚牛皮癬之一個診斷標準係基於臨床表現(關於代表性影像，參見www.dermnetnz.org)。最常見表現為慢性斑塊狀牛皮癬(尋常性牛皮癬)，且特徵為邊界清晰之鮮紅色斑塊被附著性銀白色鱗片覆蓋。此等可影響任何身體部位，往往對稱地，尤其是頭皮及肢體伸肌表面。鑑別診斷包括濕疹、癬、扁平苔癬及紅斑狼瘡。可藉由潤膚劑及局部治療來改變斑塊外觀，由此容易地移除鱗片。減少了撓曲部位、生殖器皮膚及蹠掌疾病之鱗片。

【0346】 點滴狀牛皮癬描述廣泛身體區域上快速發展牛皮癬之多個小丘疹。鑑別診斷包括玫瑰糠疹、病毒疹及藥疹。

【0347】 廣泛性膿疱型牛皮癬為罕見的且特徵為牛皮癬之斑塊內或紅色嫩皮上形成多個無菌非小疱性膿疱。此可能急性發生並伴有發熱。鑑別診斷包括化膿性感染、血管炎及藥疹。參見Diagnosis and Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Adults, A national clinical guideline Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010, 第8頁。

【0348】 可在例如約5℃、25℃、30℃及40℃下監測含有活性劑(例如托法替尼或芬戈莫德)之組合物的穩定性，且獲得令人滿意之穩定性結果。

【0349】 在一或多個實施例中，提供一種組合物，其中該組合物包含額外劑，包括消毒劑、α-羥基酸、乳酸、乙醇酸、β-羥基酸、蛋白質、半抗原、氧化劑、抗氧化劑、苯甲醯氯、次氯酸鈣、次氯酸鎂、抗皺劑、自由基清除劑、滑石、碳、皮膚增白劑、皮膚保護劑、掩蔽劑、加脂劑及潤滑劑中之一或多者。

【0350】 在一或多個實施例中，額外劑之濃度約為額外活性劑之任何量或約在前述範圍中任一或多個之間。

其他實施例

【0351】 本發明之其他實施例包括包含第一組分調配物及第二組分調配物之兩部分調配物，其需要在患者施用之前將兩個組分混合。此較為麻煩，且無或幾乎無實用或可行價值。儘管雙組分調配物之混合導致活性劑顯著溶解，因此使其「適合局部遞送」，但兩部分調配物之另一缺點為第一組分中穩定之活性劑在排出後合併或排出後暫時留在皮膚上時在第二組分之存在下會否發生降解。

【0352】 在一或多個實施例中，局部組合物為包含第一組分調配物及第二組分調配物之兩部分組合物。在一或多個實施例中，使用前將第一組分調配物及第二組分調配物混合為不利的。在一或多個實施例中，兩部分組合物之第一組分意欲用於活性劑穩定化，而第二組分意欲用於活性劑溶解。在一或多個實施例中，兩部分組合物之第一組分調配物中穩定之活性劑與第二組分不相容，且在兩個組分混合時或此後不久形成降解產物。

【0353】 在一或多個實施例中，由至少兩個組分或部分組成且其中該至少兩個組分或部分在使用前分開儲存並且在投與時或投與前不久組合或混合或者意欲組合或混合的組合物為不利的。舉例而言，在一或多個實施例中，包含含有活性劑與疏水性劑或載劑及彈性體之第一組分或部分調配物以及第二組分或部分調配物的組合物包含與第一組分或部分調配物中之活性劑或物質不相容的滲透增強劑或相反為不利的。在一或多個實施例中，其中滲透增強劑包含水、乙醇、短鏈醇或質子溶劑為不利的。

【0354】 在一或多個實施例中，含有皮膚刺激劑(諸如表面活性劑及短鏈醇)之組合物為不利的。在一或多個實施例中，組合物不含皮膚刺激劑，諸如表面活性劑及短鏈醇。在一或多個實施例中，組合物基本上不含皮膚刺激劑，諸如表面活性劑及短鏈醇。在一或多個實施例中，組合物實質上不含皮膚刺激劑，

諸如表面活性劑及短鏈醇。

【0355】　在一或多個實施例中，軟膏基質媒劑為油膩的，且因而降低了患者順應性並且為不利的。在一或多個實施例中，軟膏基質媒劑包含石蠟脂且為不利的。

【0356】　在一些實施例中，組合物包含約或少於15%封閉劑，例如石蠟脂。在一些實施例中，組合物包含約或少於10%、或7.5%、或5%、或2.5%、或1%封閉劑。在一或多個實施例中，組合物不含或實質上不含封閉劑。

【0357】　調配物之性質大體上由調配物之內含物決定，且對於可發泡組合物，亦由包括推進劑、推進劑之類型及推進劑之量來決定。若不包括推進劑或包括少於3%推進劑，則調配物為液體或半固體或凝膠。若內含物包括推進劑達約3%至約50%，則其可能呈泡沫形式出現。若內含物包括超過50%推進劑甚至多達95%，則其可能呈噴霧劑形式出現。在一或多個實施例中，例如在推進劑與內含物分開時，內含物可呈奶凍、乳膏、凝膠、洗劑或任何其他可流動物質之形式排出。在一或多個實施例中，噴霧劑為不利的。在一或多個實施例中，載劑或組合物不為噴霧劑。在一或多個實施例中，推進劑少於55%、或少於50%、或少於45%、或少於40%、或少於35%、或少於30%、或少於20%、或少於10%、或少於5%、少於3%、或少於2%、或少於1%。在一或多個實施例中，調配物不為泡沫。在一或多個實施例中，載劑或組合物不為液體。在一或多個實施例中，載劑或組合物為半固體。在一或多個實施例中，載劑或組合物為凝膠。

【0358】　在一或多個實施例中，載劑或組合物不具親水性或實質上不具親水性。

【0359】　在一或多個實施例中，載劑或組合物為疏水性載劑。在一或多個實施例中，疏水性載劑不含或實質上不含親水性化合物。

【0360】 在一或多個實施例中，載劑或組合物不含或實質上不含水、親水性溶劑、表面活性劑、質子溶劑、極性質子溶劑、非質子溶劑、多元醇、短鏈醇、推進劑及醛清除劑中之至少一或多者。在一或多個實施例中，載劑基本上不含前述一或多者。在一或多個實施例中，載劑包含少於約0.4%、或少於約0.3%、或少於約0.2%、或少於約0.1%、或少於約0.05%之前述一或多者。

【0361】 在一或多個實施例中，載劑或組合物不含、基本上不含或實質上不含醛清除劑，包括甘油及抗氧化劑。在一或多個實施例中，媒劑不含、基本上不含或實質上不含抗氧化劑，例如包括α-生育酚、丁基羥基苯甲醚(BHA)、丁基羥基甲苯(BHT)及沒食子酸丙酯中之一或多者。

【0362】 在一或多個其他實施例中，載劑或組合物不含、基本上不含或實質上不含液體脂肪醇、肉豆蔻酸異丙酯、米諾環素、四環素、阿達巴林、類視色素及醛清除劑中之一或多者。

【0363】 在一或多個實施例中，載劑或組合物不含、基本上不含或實質上不含異山梨醇二甲醚、甘油、乙醇、丙二醇、丁二醇、己二醇、PEG 200、PEG 400、PEG 600、PEG 3350及二乙二醇單乙醚中之一或多者。

【0364】 在一或多個實施例中，載劑或組合物不含、基本上不含或實質上不含可溶解托法替尼之溶劑，其中該溶劑包括以下一或多者或選自由以下組成之群：二甲亞碸、丙二醇、甘油、聚乙二醇、異丙醇、甲醇、吡咯啶酮甲酸鈉、2-羥基丙基-γ-環糊精、丙酮、淨化水、乙醇、1-丙醇、丁二醇、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(二乙二醇單乙醚)及其混合物。

【0365】 在一或多個實施例中，組合物包含疏水性載劑及JAK激酶抑制劑作為僅有活性劑。在一或多個實施例中，JAK抑制劑懸浮或部分懸浮於組合物中。在一或多個實施例中，組合物包含治療有效量之由JAK激酶抑制劑組成之第一活性劑，且其中該媒劑不包含第二活性劑。在一或多個實施例中，JAK抑

制劑為JAK 3及或JAK 1抑制劑。在一些實施例中，JAK抑制劑為托法替尼，例如托法替尼鹽，例如檸檬酸托法替尼。在一或多個實施例中，組合物包含治療有效量之第一活性劑，該第一活性劑由S1PR調節劑或促效劑，例如芬戈莫德或其醫藥學上可接受之鹽(例如鹽酸芬戈莫德或磷酸芬戈莫德)組成，且其中該媒劑不包含第二活性劑。

【0366】 在一或多個實施例中，載劑或組合物包含少於約45%、或少於約40%、或少於約35%、或少於約30%、或少於約25%、或少於約20%、或少於約15%、或少於約10%、或少於約5%、或少於約4%、或少於約3%、或少於約2%、或少於約1%、或少於約0.9%、或少於約0.8%、或少於約0.7%、或少於約0.6%、或少於約0.5%、或少於約0.4%、或少於約0.3%、少於約0.2%、或少於約0.1%、或少於約0.05%非質子極性溶劑。

【0367】 在一或多個實施例中，載劑或組合物包含少於約80%、或少於約75%、或少於約70%、或少於約65%、或少於約60%、或少於約55%、或少於約50%非質子極性溶劑。

【0368】 在一或多個實施例中，載劑或組合物包含少於約45%、或少於約40%、或少於約35%、或少於約30%、或少於約25%、或少於約20%、或少於約15%、或少於約10%、或少於約5%、或少於約4%、或少於約3%、或少於約2%、或少於約1%、或少於約0.9%、或少於約0.8%、或少於約0.7%、或少於約0.6%、或少於約0.5%、或少於約0.4%、或少於約0.3%、或少於約0.2%、或少於約0.1%、或少於約0.05%二甲亞碸或丙二醇。

【0369】 在一或多個實施例中，載劑或組合物包含少於約80%、或少於約75%、或少於約70%、或少於約65%、或少於約60%、或少於約55%、或少於約50%二甲亞碸或丙二醇。

【0370】 在一或多個實施例中，溶劑包含或為二甲亞碸與丙二醇、乙醇及水

中之至少一者的組合，且其中溶劑佔組合物之少於約80%、或少於約75%、或少於約70%、或少於約65%、或少於約60%、或少於約55%、或少於約50%、或少於約45%、或少於約40%、或少於約35%、或少於約30%、或少於約25%、或少於約20%、或少於約15%、或少於約10%、或少於約7.5%、或少於約5%、或少於約2%、或少於約1%。

【0371】 在一或多個其他實施例中，當載劑或組合物包含彈性體或Versogel®時，載劑及組合物不含、基本上不含或實質上不含除作為彈性體之一部分的交聯聚合物或作為Versogel®之一部分的聚合物以外的聚合劑或膠凝劑。

【0372】 在一或多個實施例中，JAK抑制劑被疏水性劑溶劑化、實質上溶劑化或部分溶劑化。在一或多個實施例中，JAK抑制劑未被疏水性劑溶劑化。

【0373】 在一些實施例中，組合物包含芬戈莫德。芬戈莫德或2-胺基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙-1,3-二醇為由在2位具有胺基及2-(4-辛基苯基)乙基取代基之丙-1,3-二醇組成之胺基二醇。其為用於治療復發緩解性多發性硬化之神經鞘胺醇1-磷酸受體調節劑(S1PR1、S1P1)。前藥芬戈莫德被神經鞘胺醇激酶磷酸化為活性代謝物磷酸芬戈莫德，後者為神經鞘胺醇1-磷酸之結構類似物。其具有作為免疫抑制劑、前藥、抗贅生劑、神經鞘胺醇-1-磷酸受體促效劑及CB1受體拮抗劑之作用。其為胺基二醇及一級胺基化合物。鹽酸芬戈莫德為芬戈莫德之鹽酸鹽形式。當芬戈莫德結合至淋巴球上之S1PR1並引起瞬時受體活化，繼而S1PR1內在化並降解時，其引起淋巴結中淋巴球之隔離，進而可減少循環外周淋巴球之量以及淋巴球向靶組織中浸潤。芬戈莫德可調節巨噬細胞增殖及細胞介素釋放。

【0374】 在一或多個實施例中，神經鞘胺醇-1-磷酸受體1 (S1PR1，S1P1)調節劑(例如芬戈莫德)可有效治療涉及炎症及或淋巴球活動之皮膚病症。在一些實施例中，皮膚病症可包括牛皮癬、皮肌炎、濕疹、皮炎、異位性皮炎、痤

瘡、紅斑痤瘡、毛囊與皮脂腺單位病症、瘢痕、禿髮及白癜風中之一或多種。

【0375】 在一或多個實施例中，可藉由將其與JAK抑制劑(例如托法替尼)組合來改良神經鞘胺醇-1-磷酸受體1 (S1PR1，S1P1)調節劑在治療皮膚病症方面之功效。在一或多個實施例中，經口給與神經鞘胺醇-1-磷酸受體1 (S1PR1，S1P1)調節劑及或JAK抑制劑。在一或多個實施例中，將神經鞘胺醇-1-磷酸受體1 (S1PR1，S1P1)調節劑及或JAK抑制劑局部施用於疾病部位及其周圍。在一些實施例中，其係經口及局部給與。局部給與活性劑有可能減少潛在全身副作用。此對於兩類藥物皆尤其有益，因為較低劑量及較低全身含量可減少副作用。藉由開發無或低滲透增強劑及或低滲透影響，從而使皮內滲透受限或最小的載劑，在一或多個實施例中提供一種產品，從而將顯著減少不良事件數並引起被分類為低度或中度而非嚴重之暫時性事件。

【0376】 在一或多個實施例中，活性劑藉由含有神經鞘胺醇1-磷酸(S1P)受體之LP受體分支來調節作為治療標靶之溶血磷脂(LP)受體。在一或多個實施例中，溶血磷脂調節劑可治療或改善皮膚病症。在一或多個實施例中，皮膚病症涉及炎症。

【0377】 在一些實施例中，治療有效效應量之芬戈莫德(呈鹽(例如鹽酸芬戈莫德)抑或鹼形式)單獨或與JAK抑制劑(例如托法替尼(呈鹽(例如檸檬酸托法替尼)抑或鹼形式)組合局部施用以治療或改善皮膚病症，諸如異位性皮炎、尋常性魚鱗癬、牛皮癬、皮炎、濕疹、白癜風、禿髮、全部禿髮、全身禿髮、自體免疫性大疱性皮膚病症(諸如尋常性天疱瘡(PV)或大疱性類天疱瘡(BP))、皮疹、皮膚刺激、皮膚敏化(例如接觸性皮炎或過敏性接觸性皮炎)、慢性非典型嗜中性皮膚病伴隨脂肪代謝障礙及體溫升高(CANDLE)、掌蹠膿疱症、魚鱗癬、光化性角化病、瘙癢、紅斑痤瘡、紅斑狼瘡、皮膚炎症、皮膚瘙癢、皮膚感染、痤瘡或尋常痤瘡。在一或多個其他實施例中，可藉由單獨或與JAK抑制

劑(例如托法替尼(呈鹽(例如檸檬酸托法替尼)抑或鹼形式)組合之芬戈莫德(呈鹽(例如鹽酸芬戈莫德)形式)加以治療或改善之病症亦可為毛囊炎、癤病、毛角化病、化膿性汗腺炎、壞疽性膿皮病、苔癬化病症(例如扁平苔癬、硬化性苔癬、慢性單純性苔癬)、神經性皮炎、原發性瘢痕性禿髮(諸如毛髮扁平苔癬及前額纖維化禿髮)及蜂窩組織炎。術語苔癬化分類為繼發性皮膚病變，其中注意到皮膚增厚、色素過度沈著及皮膚紋理過大之特徵要素。苔癬化可進一步分成原發性及繼發性類型。原發性苔癬化意指慢性單純性苔癬，亦稱為侷限性神經性皮炎。繼發性苔癬化發生在異位性皮炎、傳染性濕疹性皮膚病、牛皮癬、牛皮癬狀皮膚病、乾燥病、毛髮紅糠疹、汗孔角化病、贅生物生長、焦慮及強迫症。

【0378】　在一些實施例中，芬戈莫德為鹽(例如鹽酸芬戈莫德)，且在一些實施例中，其為芬戈莫德鹼。在一些實施例中，芬戈莫德鹽與呈鹼形式之JAK抑制劑組合，且在一些實施例中與呈鹽形式之JAK抑制劑組合。在一些實施例中，芬戈莫德鹼與呈鹼形式之JAK抑制劑組合，且在一些實施例中與呈鹽形式之JAK抑制劑組合。在一些實施例中，JAK抑制劑為泛JAK抑制劑。在一些實施例中，JAK抑制劑為JAK 1抑制劑，在一些實施例中為JAK 2抑制劑，在一些實施例中為JAK 3抑制劑，在一些實施例中為兩種(例如JAK 1抑制劑及JAK 3抑制劑)或更多種之組合。

【0379】　在一些實施例中，與JAK抑制劑(例如托法替尼鹽或鹼)組合局部施用之治療有效效應量之芬戈莫德能夠恢復皮膚屏障。在一些實施例中，與JAK抑制劑(例如托法替尼鹽或鹼)組合局部施用之治療有效效應量之芬戈莫德能夠增加皮膚中絲聚蛋白之含量。在一些實施例中，與JAK抑制劑(例如托法替尼鹽或鹼)組合局部施用之治療有效效應量之芬戈莫德可減輕感染(例如金黃色葡萄球菌)程度。在一些實施例中，減輕之感染為細菌性的，在一些實施例中為真菌性的，在一些實施例中為病毒性的，且在一些實施例中為其兩種或更多種。在

一些實施例中，與JAK抑制劑(例如托法替尼鹽或鹼)組合局部施用之治療有效效應量之芬戈莫德可降低過敏反應程度。在一些實施例中，與JAK抑制劑(例如托法替尼鹽或鹼)組合局部施用之治療有效效應量之芬戈莫德可降低炎症程度。在一些實施方案中，與JAK抑制劑(例如托法替尼鹽或鹼)組合局部施用之治療有效效應量之芬戈莫德可使(例如感染、或過敏反應或炎症之)程度降低或使(例如皮膚修復或絲聚蛋白之)水準增高，各自比單獨藥物超過一個層級。在一些實施例中，與JAK抑制劑(例如托法替尼鹽或鹼)組合局部施用之治療有效效應量之芬戈莫德可降低樹突狀細胞遷移、細胞介素產生、炎症所涉及之細胞(諸如淋巴球、巨噬細胞及單核細胞)之募集中之一或多者的程度。在一些實施例中，與JAK抑制劑(例如托法替尼鹽或鹼)組合局部施用之治療有效效應量之芬戈莫德可降低瘙癢程度。在一些實施例中，與JAK抑制劑(例如托法替尼鹽或鹼)組合局部施用之治療有效效應量之芬戈莫德可降低真皮中之肥大細胞浸潤程度。在一些實施例中，與JAK抑制劑(例如托法替尼鹽或鹼)組合局部施用之治療有效效應量之芬戈莫德可降低皮膚病症(例如異位性皮炎、尋常性魚鱗癬、牛皮癬及瘢痕形成)之風險程度。在一或多個實施例中，當將治療有效效應量之芬戈莫德與JAK抑制劑(例如托法替尼鹽或鹼)組合局部施用時存在協同效應。

【0380】　皮膚創傷癒合為由以下三個連續階段組成之過程：炎症、增殖及再生。在炎性級聯活化期間，眾多炎性細胞浸潤受損區域並釋放細胞介素。細胞介素刺激角化細胞及纖維母細胞遷移至創傷部位，且此等細胞稍後(例如4-5天)開始後續增殖。纖維母細胞分泌細胞外基質(ECM)蛋白，諸如纖維連接蛋白、膠原蛋白及透明質酸，導致形成肉芽組織。在增殖階段期間，大量血管化及血管生成在供應炎性細胞及纖維母細胞以形成偶見肉芽基質方面起關鍵作用。

【0381】　施用包含聚矽氧烷之矽酮凝膠作為減輕瘢痕之治療。矽酮初步作用以封閉或密封瘢痕且藉由減少經皮水損失(TEWL)來恢復角質層之屏障功能。

脫水導致自角化細胞至真皮纖維母細胞之細胞介素介導之信號傳導，由此增加膠原蛋白產生。然而，膠原蛋白過度產生可導致高高凸起之難看瘢痕。封閉使瘢痕保持水分，因此更少信號被送至創傷，從而產生較少瘢痕組織。儘管其具有封閉性質，但矽酮可提供最佳滲透性，從而使越過皮膚表面之氧氣轉移最大化，由此促進創傷癒合。矽酮亦幫助張力自創傷邊緣轉移至矽酮。此等通常會使瘢痕變寬之張力由於張力被矽酮吸收而減小。矽酮亦可藉由防止新血管產生來減輕瘢痕泛紅。矽酮亦產生負靜電場，由此使膠原蛋白纖維以更均勻模式排列並組織。該負場亦傾向於將凸起之瘢痕拉回或致使其內卷。總而言之，由矽酮處理引起膠原蛋白產生減少、張力轉移、毛細血管活性降低及膠原蛋白對準之封閉潛能可增強瘢痕癒合。

【0382】　基於彈性體之調配物可提供替代較弱封閉或非封閉平台以用於治療及減輕瘢痕。在一或多個實施例中，可應用本文中所描述之基於彈性體之技術及調配物來改良瘢痕外觀並防止異常或過度瘢痕形成。在一或多個實施例中，基於彈性體之調配物可減少肥厚性瘢痕及瘢痕瘤出現。在一些實施例中，基於彈性體之調配物可減少具有凸起及/或變色外觀之瘢痕及瘢痕瘤。在一些實施例中，基於彈性體之調配物可使凸起之瘢痕軟化並平坦化。在一些實施例中，基於彈性體之調配物可減少與瘢痕相關之泛紅。在一些實施例中，基於彈性體之調配物對舊瘢痕及新瘢痕皆有效。在一或多個實施例中，基於彈性體之調配物適用於成人、少年、青少年及兒童。在一些實施例中，基於彈性體之調配物可適用於具有敏感性皮膚之人士。在一些實施例中，基於彈性體之調配物可用於由手術、損傷、灼傷、痤瘡、紅斑痤瘡、牛皮癬、皮炎、割傷、昆蟲叮咬等引起的瘢痕上。各種彈性體(諸如本文之表1中所列出之彈性體)可用作基礎。彈性體可以各種比例懸浮/分散在揮發性矽酮流體(例如環甲矽酮或二甲矽酮)中。與彈性體成比例之較高矽酮流體含量可減弱彈性體之黏度，而較低含量可產生更

黏之凝膠。在一或多個實施例中，用ST-彈性體10調配基於彈性體之調配物。此為獨特矽酮彈性體與揮發性矽酮流體之摻合物，其充當油包水及矽酮包水調配物以及矽酮流體之成膜劑及增稠劑。與目前市售矽酮產品相反，其為高分子量交聯矽酮(例如約12%)於十甲基環戊矽氧烷(環甲矽酮)中之非封閉混合物。相反，ST-彈性體10提供例如皮膚上之輕微皮脂吸收、乾燥絲滑而非油膩發黏感。

【0383】　在一或多個實施例中，在基於彈性體之調配物中引入潤膚劑可進一步幫助治療及減輕瘢痕。在一些實施例中，其亦可幫助減輕瘙癢。在一些實施例中，其可幫助疏通皮膚毛孔。疏通毛囊與皮脂腺單位可能為有益的，尤其在面部瘢痕之情況下。在一或多個實施例中，有益潤膚劑包含異丙酯，例如異硬脂酸異丙酯及或飽和或分支鏈烴油，例如角鯊烷。在一或多個實施例中，有益潤膚劑包含MCT油、礦物油或IPP中之一或多種。在一或多個實施例中，有益潤膚劑包括植物油，諸如大豆油或椰子油。此種油可具有抗細菌性質。在一或多個實施例中，降低組合物之黏附性、表面能、表面張力或界面張力中之一或多者，例如，以阻止或減少黏附。不受任何理論束縛，此方法與以上描述之施用後凝膠將在瘢痕區域上形成黏附膜之一般矽酮凝膠方法相反。

【0384】　在一或多個實施例中，提供單獨或與可調節炎性反應以改良瘢痕治療、減輕及癒合之活性劑一起之低封閉性基於彈性體之調配物或非封閉性基於彈性體之調配物之瘢痕治療潛能的組合物可能為有益的，並提供優於先前技術封閉性矽氧烷之優勢。

【0385】　在一或多個實施例中，可調節炎性反應之劑為免疫抑制劑及神經鞘胺醇-1-磷酸受體促效劑。在一或多個實施例中，活性劑為免疫抑制劑及或神經鞘胺醇-1-磷酸受體促效劑(例如芬戈莫德，諸如游離鹼、鹽、鹽酸鹽或磷酸鹽)。在一或多個實施例中，活性劑為JAK抑制劑(例如，諸如游離鹼、鹽、檸

檸酸鹽)。在一些實施例中，活性劑為免疫抑制劑及或神經鞘胺醇-1-磷酸受體促效劑及JAK抑制劑之組合。在一些實施例中，該組合為芬戈莫德及托法替尼。

【0386】 瘢痕瘤及肥厚性瘢痕為具有慢性炎症及毛細管血管生成之過度瘢痕形成。肥厚性瘢痕形成被視為創傷癒合期間細胞外基質合成與降解之間不平衡的結果。芬戈莫德為神經鞘胺醇-1-磷酸(S1P)類似物。S1P為脂質介質，其參與炎性細胞募集及血管生成。芬戈莫德為S1P受體1 (S1PR1)之功能促效劑，並抑制產生S1P之神經鞘胺醇激酶1 (SphK1)。托法替尼為小分子JAK抑制劑，且已顯示直接抑制細胞介素並導致角化細胞中JAK-STAT信號傳導迅速減弱。

【0387】 不受任何理論束縛，包含單獨或與托法替尼組合之芬戈莫德的局部矽酮彈性體組合物可提供改良之防瘢痕形成及癒合性質，因為載劑及活性劑皆對加速及改良瘢痕治療及癒合有影響。在一或多個實施例中，基於彈性體之載劑以及兩種活性劑之一或二者對瘢痕治療及減輕具有協同效應，且可達成加速治療及癒合。此皆可有助於兩種活性劑之一或二者在改善及治療涉及炎症之皮膚病症方面的益處。芬戈莫德係藉由減少炎性細胞募集至局部區域而針對傷口癒合所涉及之炎性反應並進一步抑制血管生成，而托法替尼涉及減弱角化細胞中之JAK-STAT信號傳導。然而，矽酮尤其涉及創傷癒合之機械態樣。另外，由於ST彈性體提供輕微皮脂吸收，故其可幫助活性劑之靶向性滲透或在皮脂中提供較高局部活性劑濃度。

【0388】 在一些實施例中，以組合物之重量計，局部施用之芬戈莫德之量為約0.0001%至約0.1%。在一些實施例中，以組合物之重量計，局部施用之芬戈莫德之量為約0.0002%至約0.1%。在一些實施例中，以組合物之重量計，局部施用之芬戈莫德之量為約0.0005%至約0.05%。在一些實施例中，以組合物之重量計，局部施用之芬戈莫德之量為約0.001%至約0.01%。在一些實施例中，以

組合物之重量計，局部施用之芬戈莫德之量為約0.001%至約1%。在一些實施例中，以組合物之重量計，局部施用之芬戈莫德之量為約0.002%至約0.1%。在一些實施例中，以組合物之重量計，局部施用之芬戈莫德之量為約0.005%至約0.01%。在一些實施例中，以組合物之重量計，局部施用之芬戈莫德之量為約0.001%至約0.05%。在一些實施例中，以組合物之重量計，局部施用之芬戈莫德之量為約0.0001%至約10%。在一些實施例中，以組合物之重量計，局部施用之芬戈莫德之量高於約0.001%。在一些實施例中，以組合物之重量計，局部施用之芬戈莫德之量高於約0.005%。在一些實施例中，以組合物之重量計，局部施用之芬戈莫德之量高於約0.01%。在一些實施例中，以組合物之重量計，局部施用之芬戈莫德之量為約0.001%、約0.002%、約0.003%、約0.004%、約0.005%、約0.006%、約0.007%、約0.008%、約0.009%、約0.01%、約0.02%、約0.03%、約0.04%、約0.05%、約0.06%、約0.07%、約0.08%、約0.09%、或約0.1%。在一些實施例中，以組合物之重量計，局部施用之芬戈莫德之量為約0.0015%、約0.0025%、約0.0035%、約0.0045%、約0.0055%、約0.0065%、約0.0075%、約0.0085%、約0.0095%、約0.015%、約0.025%、約0.035%、約0.045%、約0.055%、約0.065%、約0.075%、約0.085%、約0.095%、約0.1%、約0.11%、0.12%、0.13%、0.14%、0.15%、0.16%、0.17%、0.18%、0.19%及0.2%。在一些實施例中，芬戈莫德係以上述量中之任一者與至少一種額外活性劑(例如JAK抑制劑(例如托法替尼))一起局部施用。在一或多個實施例中，前述量中任一者之芬戈莫德當與例如JAK抑制劑(例如托法替尼)組合使用時可減少約0.1%、0.25%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、或75%。

【0389】　在一些實施例中，局部施用之芬戈莫德之量為約0.001%、約

0.002%、約0.003%、約0.004%、約0.005%、約0.006%、約0.007%、約0.008%、約0.009%、約0.01%、約0.02%、約0.03%、約0.04%、約0.05%、約0.06%、約0.07%、約0.08%、約0.09%或約0.1%。在一些實施例中，以組合物之重量計，局部施用之芬戈莫德之量為約0.1%、約0.11%、約0.12%、約0.13%、約0.14%、約0.15%、約0.16%、約0.17%、約0.18%、約0.19%或約0.2%。在一些實施例中，以組合物之重量計，局部施用之芬戈莫德之量為約0.0015%至約0.02%或約0.004%至約0.01%。在一些實施例中，以組合物之重量計，局部施用之芬戈莫德之量在約0.001%與約0.03%之間。在一些實施例中，以組合物之重量計，局部施用之芬戈莫德之量在約0.005%與約0.02%之間。在一些實施例中，芬戈莫德係以上述量中之任一者與至少一種額外活性劑(例如JAK抑制劑(例如托法替尼))一起局部施用。

【0390】　在一些實施例中，局部施用之芬戈莫德之量以組合物之重量計為約0.002%至約0.1%，且托法替尼之量以組合物之重量計為約0.1%至約1%。在一些實施例中，局部施用之芬戈莫德之量以組合物之重量計為約0.005%至約0.01%，且托法替尼之量以組合物之重量計為約0.3%至約0.6%。

【0391】　在一些實施例中，局部施用之芬戈莫德之量以組合物之重量計為約0.005%至約0.2%，且托法替尼之量以組合物之重量計為約0.1%至約0.6%。在一些實施例中，局部施用之芬戈莫德之量以組合物之重量計為約0.005%，且托法替尼之量以組合物之重量計為約0.6%。在一些實施例中，局部施用之芬戈莫德之量以組合物之重量計為約0.01%，且托法替尼之量以組合物之重量計為約0.6%。在一些實施例中，局部施用之芬戈莫德之量以組合物之重量計為約0.01%，且托法替尼之量以組合物之重量計為約0.3%。在一些實施例中，局部施用之芬戈莫德之量以組合物之重量計為約0.01%，且托法替尼之量以組合物之重量計為約0.1%。

【0392】 在一些實施例中，與JAK抑制劑(例如托法替尼鹽或鹼)組合局部施用之治療有效效應量之芬戈莫德可使皮膚pH正常化。在一些實施例中，與JAK抑制劑(例如托法替尼鹽或鹼)組合局部施用之治療有效效應量之芬戈莫德可增加皮膚中NMF (天然保濕因子)之濃度。在一些實施例中，與JAK抑制劑(例如托法替尼鹽或鹼)組合局部施用之治療有效效應量之芬戈莫德可增加皮膚中PCA (吡咯酮甲酸)及UCA (4-咪唑丙烯酸)之濃度。在一些實施例中，PCA及/或UCA濃度增加對金黃色葡萄球菌具有抑制作用，且在治療皮膚病症，例如異位性皮炎方面為有益的。在一些實施例中，與JAK抑制劑(例如托法替尼鹽或鹼)組合局部施用之治療有效效應量之芬戈莫德可減少經表皮水損失(TEWL)。在一些實施例中，與JAK抑制劑(例如托法替尼鹽或鹼)組合局部施用之治療有效效應量之芬戈莫德可減少郎格罕氏細胞之抗原俘獲，從而減輕皮膚炎性反應。

【0393】 在一些實施例中，局部施用之芬戈莫德之量以組合物之重量計為約0.0001%至約10%，且托法替尼之量以組合物之重量計為約0.01%至約10%。在一些實施例中，局部施用之芬戈莫德之量以組合物之重量計為約0.001%至約1%，且托法替尼之量以組合物之重量計為約0.05%至約3.05%。在一些實施例中，局部施用之芬戈莫德之量以組合物之重量計為約0.002%至約0.1%，且托法替尼之量以組合物之重量計為約0.1%至約1%。在一些實施例中，局部施用之芬戈莫德之量以組合物之重量計為約0.005%至約0.01%，且托法替尼之量以組合物之重量計為約0.3%至約0.6%。在一些實施例中，芬戈莫德及托法替尼之量如本說明書其他部分及或實例中所描述。

【0394】 在一或多個實施例中，具有活性劑組合(例如芬戈莫德及托法替尼)允許減少該等活性劑之一或二者之使用量，同時提供治療或改善病症之治療效應。在一些實施例中，當與至少一種其他活性劑組合使用時，組合物中活性劑(例如芬戈莫德或托法替尼或二者)之量以重量計可減少約5%、或約10%、或約

15%、或約20%、或約25%、或約30%。在一些實施例中，當與至少一種其他活性劑組合使用時，組合物中活性劑之量以重量計可減少約35%、或約40%、或約45%、或約50%、或約55%、或約60%、或約75%。在一些實施例中，各活性劑可以相似的比例減少。在一些實施例中，組合中之兩種或更多種活性劑可以不同的比例減少，例如一種活性劑以重量計每減少1%時，另一活性劑之量可減少0.1%、0.25%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%但達成治療效應。組合治療或改善病症之優勢包括能夠提供改良之治療效應，及或以較低劑量或頻率提供治療效應，及或減少或最小化潛在副作用及不良事件。

【0395】 在一或多個實施例中，提供一種用於製造藥物之組合物，該組合物包含JAK抑制劑(例如托法替尼)及或S1PR調節劑或促效劑(例如芬戈莫德)，且具有改善或治療皮膚病症之效應。在一或多個實施例中，提供組合物用於製造藥物之用途，該組合物包含JAK抑制劑(例如托法替尼)及或S1PR調節劑或促效劑(例如芬戈莫德)，且具有改善或治療皮膚病症之效應。在一或多個實施例中，該皮膚病症為本文中其他部分所描述之病症或疾患中之一或多者。

【0396】 在一或多個實施例中，包含托法替尼或其醫藥學活性鹽之組合物亦可理解為包括芬戈莫德或其醫藥學活性鹽。在一或多個實施例中，包含芬戈莫德或其醫藥學活性鹽之組合物亦可理解為包括托法替尼或其醫藥學活性鹽。

實例

材料

【0397】 表1中列出了適合產生本文中所揭示之組合物的例示性成分。如熟習此項技術者應理解，在一些實施例中，各成分可具有兩種或更多種功能，該表中以非限制性實例方式指示其中一種。

表1. 適於產生組合物之例示性成分

化學名	商品名	供應商	例示性功能
棕櫚酸異丙酯	Crodamol IPP	Croda	稀釋劑
肉豆蔻酸異丙酯	Crodamol IPM	Croda	稀釋劑
油醇	Kollicream OA	BASF	稀釋劑
己二酸二異丙酯	Schercemol DIA	Lubrizol	稀釋劑
PPG 15硬脂醚	Arlamol E	Croda	稀釋劑
乙基己酸鯨蠟硬脂醇酯	Lanol 1688	SEPPIC	稀釋劑
角鯊烷	Neossance角鯊烷	Centerchem	稀釋劑
異硬脂酸異丙酯	Crodamol IPIS	Croda	稀釋劑
環甲矽酮及二甲矽酮交聯聚合物	ST-彈性體10	DuPont	載劑
MCT油	Miglyol 812N	IOI Oleo	稀釋劑
環甲矽酮	ST-環甲矽酮5NF	DuPont	稀釋劑
二甲矽酮	Q7-9120矽流體	DuPont	稀釋劑
PEG 400	超精化PEG400	Croda	溶劑
PEG 3350	Pluriol E 3350	BASF	增稠劑
丙二醇	Kollisolv PG	BASF	溶劑
甘油	甘油	KLK Oleo	溶劑
二甲亞碸(DMSO)	二甲亞碸	Bio-Lab	溶劑
丁基化羥基苯甲醚(BHA)	丁基化羥基苯甲醚	Sigma Aldrich	抗氧化劑
硬脂醇	Kolliwax SA	BASF	增稠劑
硬脂酸	Kolliwax SA	BASF	增稠劑
鯨蠟硬脂醇聚醚20	Kolliphor CS20	BASF	表面活性劑
單硬脂酸甘油酯	Kolliwax GMS	BASF	表面活性劑
異硬脂酸甘油酯	異硬脂酸甘油酯	CONNOK	表面活性劑
羥丙甲纖維素K100M	Methocel K100M	Colorcon Dow	膠凝劑
檸檬酸	無水檸檬酸	Merck	pH調節劑
苯甲醇	苯甲醇	Merck	防腐劑
山萮酸甘油酯	Compritol 888	Gattefossé	增稠劑
氫化蓖麻油	Kolliwax HCO	BASF	增稠劑
礦物油	Blandol	Sonneborn	稀釋劑
玉米澱粉	Amidon De Mais Extra Blank	ROQUETTE	感覺劑(Sensory agent)
異壬酸鯨蠟硬脂醇酯	Cetiol SN	BASF	稀釋劑
山萮酸甘油酯	Compritol 888ATO	Gattefosse	增稠劑
二乙二醇單乙醚	乙氧基二甘醇	Gattefosse	溶劑
異山梨醇二甲醚	Gransolve	Sriken//Grant	溶劑
乙醇	脫水乙醇	Bio Lab	溶劑

己二醇	己二醇	Sigma Aldrich	溶劑
異丙醇	丙-2-醇	Gadot	溶劑
PPG-15硬脂醚	CETIOL E	BASF	稀釋劑
對羥苯甲酸丙酯	4-羥基苯甲酸丙酯	Sharon	防腐劑
對羥苯甲酸甲酯	4-羥基苯甲酸甲酯	Sigma Aldrich	防腐劑
羧甲基纖維素	羧甲基纖維素鈉(Cekol 30000,Cekol 50000)	CP KELCO	增稠劑
黃原膠	Xantural 11k	CP KELCO	增稠劑
石蠟脂	Pioner 3476	Hansen & Rosenthal	載劑
膠化礦物油(礦物油(及)乙烯/丙烯/苯乙烯共聚物(及)丁烯/乙烯/苯乙烯共聚物)	Versagel M750	Calumet Lubricants	載劑
環戊矽氧烷(及)聚矽酮-11	MGS-彈性體1100	Grant	膠凝劑
環戊矽氧烷(及)石蠟脂(及)聚矽酮11	ST彈性體1148P	Grant	膠凝劑
聚矽酮11/二甲矽酮(3 cSt)	Gransil DMG-3彈性體	Grant	膠凝劑
聚矽酮11/二甲矽酮(5 cSt)	Gransil DM-5彈性體	Grant	膠凝劑
聚矽酮11/二甲矽酮(6 cSt)	Gransil DMG-6彈性體	Grant	膠凝劑
大豆油	大豆油	Henry & Lamotte	稀釋劑
檸檬酸托法替尼	檸檬酸托法替尼	Apotex	活性劑
托法替尼游離鹼		由Nuvisan合成供給Foamix	活性劑
環戊矽氧烷(及)聚矽酮11	MGS-彈性體1100	Grant	載劑
二甲矽酮(及)聚矽酮11	Gransil DMG-3	Grant	載劑
鹽酸米諾環素	鹽酸米諾環素	Hovione	活性劑
丙酮曲安西龍	丙酮曲安西龍	NewChem	活性劑
糠酸莫美他松	糠酸莫美他松	Sicor	活性劑
菸鹼醯胺	菸鹼醯胺	DSM Nutritional	活性劑
阿達巴林	阿達巴林	Excella	活性劑
鹽酸芬戈莫德	鹽酸芬戈莫德	Teva	活性劑
芬戈莫德鹼	芬戈莫德鹼		活性劑

方法

實驗方法A：皮膚滲透(IVPT)

【0398】 將來自美容消減手術之人類皮膚切成500 μm，固定在垂直擴散池之供體室與受體室之間，暴露劑量表面積為約0.6 cm2。

【0399】 給與皮膚約6 mg調配物以達成約10 mg/cm2之劑量。在24小時之過程中以預定間隔收集受體溶液，並使用液相層析-串聯質譜(LC-MS/MS)分析方法加以分析。

【0400】 24小時後，自皮膚表面移除殘餘調配物。對皮膚表面進行膠帶剝離多達五次，以移除殘餘調配物及皮膚表面層(角質層)之頂部。隨後熱分離表皮與真皮。自皮膚層提取活性劑，隨後藉由LC-MS/MS測定遞送至表皮及真皮之活性劑之量。

實驗方法B：活體外釋放測試(IVRT)

【0401】 使用Franz池設備進行釋放測試。將測試調配物置放於適合膜上，且將適合受體體液置放於受體室中。隨時間量測受體體液中活性劑之濃度，並計算釋放率。

實驗方法C：AD鼠類模型

【0402】 藉由每日施用一次100 μl 0.5% 2,4-二硝基氯苯(DNCB)溶液至小鼠之剃毛背部皮膚上持續38天來誘發異位性皮炎。自第32天開始，除DNCB以外，每日投與一次測試調配物至小鼠之剃毛背部皮膚上。在不同的時間點進行若干量測：

【0403】 自第32天起每日一次：體重、死亡率、行為(抓撓)、一般狀況、AD指數。

【0404】 第39天：皮膚樣品之組織學分析、AD之顯微鏡評分、血液分析、針對促炎性細胞介素IL-1β、IL-6、IL-18、TNF-α、IgE之分析及組胺分析。

實驗方法D：溶解度測試

【0405】 藉由在環境條件下在相應溶劑中攪動(攪拌)過量固體結晶檸檬酸托法替尼來產生檸檬酸托法替尼在各種溶劑中之飽和溶液。攪拌至少24小時之後，對與固相平衡之所得溶液進行過濾並藉由高效液相層析(HPLC)加以分析，以測定溶解之檸檬酸托法替尼之濃度。攪拌48小時之後再進行分析，以證實所測定之飽和濃度。

實驗方法E：相容性測試

【0406】 將固體檸檬酸托法替尼添加至(1) MCT油，(2)水，及(3)水與各賦形劑之混合物中。將混合物緊密封閉並暴露於60℃，避光。暴露於高溫之後，在環境條件下使混合物平衡，並藉由HPLC分析托法替尼及其降解產物。

實驗方法F：MTT測試及介白素-1α釋放測試

【0407】 該測試由重構人類表皮(RhE)模型局部暴露於測試物，繼之以細胞生存力測試組成。暴露於化學物質後之細胞生存力降低可用於預測皮膚刺激可能性。

【0408】 藉由將MTT [(3-4,5-二甲基噻唑2-基)2,5-二苯基四唑鎓溴化物]脫氫酶轉化成藍色甲臘鹽，自組織提取之後藉由在570 nm下之吸光度進行定量量測來量測細胞生存力。

【0409】 藉由其將細胞生存力降至限定臨限值水準以下之能力來鑑定刺激性化學物質。若與對照樣品相比，生存力≤50%，則測試樣品被視為具刺激性。

【0410】 使用人類IL-α免疫分析Quantikine® ELISA套組，在EpiDerm培養基樣品中量測樣品暴露期間釋放至培養基中之人類IL-1α之濃度。在450 nm下量測信號，並基於產生之線性標準曲線來計算樣品中之IL-1α濃度。與陰性對照相比，IL-1α濃度增加兩倍或更多被視為陽性誘發反應。

實驗方法G：母雞蛋測試絨毛尿囊膜(Het-Cam-2)

【0411】 在孵蛋器中將受精母雞蛋旋轉9天，此後丟棄任何缺陷蛋。在第10

天，移除氣室周圍之殼，並提取內膜以露出絨毛尿囊膜(CAM)。向膜添加測試樣品，確保覆蓋至少50%之CAM表面積。將各樣品施用於三個蛋上，並保持接觸多達5分鐘。檢查膜之血管損傷，並記錄損傷發生所需之時間。根據損傷發生之速度對刺激性進行評分。

實驗方法H：化學穩定性

【0412】 將包含托法替尼之局部調配物封裝至玻璃瓶或層壓鋁管中，並暴露於25℃或40℃持續1個月、3個月或6個月或更久，例如12個月，並暴露於50℃持續1個月。藉由HPLC分析樣品中之托法替尼及其降解產物。在調配物中存在另一活性劑，諸如芬戈莫德時，藉由HPLC分析樣品中之該活性劑及其降解產物。在5℃、40℃及50℃下檢查含有托法替尼(例如1.0%檸檬酸托法替尼對應於0.6%托法替尼，或例如0.5% w/w檸檬酸托法替尼對應於0.3%托法替尼)及芬戈莫德(例如0.0112% w/w鹽酸芬戈莫德對應於0.01%芬戈莫德，或例如0.00112% w/w鹽酸芬戈莫德對應於0.001%芬戈莫德)之調配物的穩定性，持續3週、2個月或更久。亦在25℃下檢查樣品。利用配備有LUNA Omega PS C18管柱(或等效物)及光二極體陣列偵測器之Acquity H-Class Waters HPLC (或等效物)，藉由高效液相層析來分析托法替尼及芬戈莫德。採用梯度溶析。托法替尼之偵測係在280 nm下進行，且芬戈莫德之偵測係在215 nm下進行。

實驗方法I：物理性質

【0413】 將不含活性劑之局部調配物封裝至玻璃小瓶中，並分類為透明、半透明或不透明外觀。另外，評估調配物流動性，隨後將調配物分類為凝膠、可流動半固體或液體。將一些調配物擦至皮膚以評估球狀化效應(亦即，存在導致皮膚上有輕微顆粒/小粒感之小珠粒)。

實驗方法J：界面張力預測

【0414】 使用針對接觸角之Washburn方法及用於計算表面能之Fowkes理論，

以極性及色散分量表徵檸檬酸托法替尼樣品之表面能。

【0415】　獲得檸檬酸托法替尼對二異甲烷(diisomethane)及水之接觸角值。基於接觸角資料，計算表面能，並估算表面能之極性及色散分量以及表面極性。

【0416】　針對托法替尼調配物之不同油及油混合物測定在聚四氟乙烯(PTFE)表面上之表面張力分量及接觸角。基於此資料，計算此等油及油混合物之表面張力及表面極性，並測定檸檬酸托法替尼與此等油及油混合物之界面張力。

【0417】　當分散係在與不鏽鋼表面接觸的不同的油混合物中進行時，亦測定不鏽鋼與托法替尼鹽(例如檸檬酸托法替尼)之間的界面張力，並且與對油混合物之相同值進行比較，以評定托法替尼晶體與不鏽鋼之潛在黏附。

實驗方法K：泡沫品質

【0418】　泡沫品質可如下分級：

E級(優異)：外觀非常豐富且呈乳膏狀，不顯示任何氣泡結構或顯示極細(小)氣泡結構；不會快速變得暗淡；在皮膚上塗抹時，泡沫保持乳膏性且不呈現水性。

G級(良好)：外觀豐富且呈乳膏狀，氣泡尺寸極小，比優異泡沫更快速「暗淡」，在皮膚上塗抹時保持乳膏性，且不會變得水性。

FG級(尚可)：中等量的明顯乳膏性，氣泡結構明顯；在皮膚上塗抹時，產品會迅速暗淡且表觀黏度變得略低。

F級(中等)：極少的明顯乳膏性，比「尚可」泡沫之氣泡結構更大；在皮膚上塗抹時，其外觀變得稀薄且水性。

P級(差)：無明顯乳膏性，氣泡結構大，且當在皮膚上塗抹時，其外觀變得非常薄且水性。

VP級(非常差)：泡沫乾燥，非常大的暗淡氣泡，難以在皮膚上塗抹。

實驗方法L：塌陷時間

【0419】 塌陷時間為熱穩定性之量度，其藉由分配既定量之泡沫且在36℃下培育時隨時間連續拍攝例如其外觀照片來量測。塌陷時間定義為泡沫高度達其初始高度50%之時間。然而，若泡沫花費超過臨限值時間例如180 s才塌陷至其初始高度之50%，則塌陷時間可記錄為>180 s。舉例而言，一種泡沫可在其初始高度之100%處保持三分鐘，第二泡沫可在三分鐘之後塌陷至其初始高度之90%，第三泡沫可在三分鐘之後塌陷至其初始高度之70%，且第四泡沫可在三分鐘之後塌陷至其初始高度之51%。然而，在此四種情況中之每一種情況下，塌陷時間均記錄為>180秒。出於實用目的，若大部分泡沫在36℃下保持完整達合理時段，例如超過100秒或超過180秒，則更容易將泡沫施用於目標區域。舉例而言，若泡沫在100 s後減小至其初始高度之50%，則其將記錄為塌陷時間為100 s。

實驗方法M：黏度/流變：替代方法(A、B及C)

【0420】 A - 在25℃下利用配備有50 mm噴砂板-板幾何圖形之MCR302流變儀(或等效物)進行黏度測定。以恆定剪切速率5 s-1量測60秒且報告平均值。

【0421】 B - 使用DHR3流變儀(TA儀器)或等效物進行黏度測定。所使用之幾何圖形為40 mm板-板，其間隙為1000 μm且溫度由Peltier底板控制。進行旋轉量測以獲得36 s-1下之黏度。

【0422】 C - 進行振盪量測以獲得黏彈性參數。所有量測均在線性黏彈性區域內進行，其中儲存模數G'及損耗模數G"與頻率無關。在溫度以5℃/min之加熱速率自25℃掃描至90℃期間基於G'及G"確定複數黏度。

實驗方法N：黏附

【0423】 量測黏附或黏附性。黏附性定義為克服兩個接觸表面之間的吸引力所需的力(g)。量測係例如使用LFRA Brookfield (DV II CP)質地分析儀進行。兩個表面可為人造、實際組織或皮膚之部分，且量測約為2×2 cm。在量測期間，

一個表面位於培養皿中心，另一表面連接至質地分析儀探針之底部。將樣品均勻地塗抹在培養皿上之表面上。上下移動探針，首先使兩個部分接觸，隨後將其分開。質地分析儀量測用於分離表面之力，其中黏附力表示為負力，而使兩個部分接觸之力表示為正力。

實驗方法O：pKa研究

【0424】 每日一次用測試調配物局部處理迷你豬10%體表面積，持續14天。在第14天，收集血液樣品：劑量前、劑量後1、2、4、8及24小時，且藉由LC-MS/MS來分析血漿樣品之托法替尼含量。

實驗方法P：產物均質性

【0425】 製造過程中在混配容器之頂部、中部及底部或者穩定性測試過程中在包裝之頂部、中部及底部測試調配物批料之活性劑含量，每次一式兩份(E1，E2)。

實驗方法Q：活體內牛皮癬動物模型

【0426】 藉由每日施用一次65 mg Aldara™乳膏至小鼠之剃毛背部皮膚上持續6天(自第1天至第6天)來誘發牛皮癬。自第7天開始直至第13天，除65 mg Aldara™乳膏以外，每日投與一次100 mg測試調配物至小鼠之剃毛背部皮膚上。在第7天至第14天之治療時段期間進行若干量測：牛皮癬指數(PASI)、體重、死亡率、行為、皮膚樣品之組織學分析、生物標記物之血液分析。

【0427】 考慮以下3個參數之PASI評分：

牛皮癬誘發區域之皮膚上存在紅斑，用以下評分格：

- 0 =皮膚上不存在或不再存在紅斑，

- 1 =皮膚上存在微弱紅斑，

- 2 =皮膚上存在中度紅斑，

- 3 =皮膚上存在嚴重紅斑。

牛皮癬誘發區域之皮膚上存在硬結，用以下評分格：

- 0 =皮膚不存在或不再存在硬結，

- 1 =皮膚微弱硬結，

- 2 =皮膚中度硬結，

- 3 =皮膚嚴重硬結。

牛皮癬誘發區域之皮膚上存在脫皮，用以下評分格：

- 0 =皮膚不存在或不再乾燥/脫皮，

- 1 =皮膚微弱乾燥/脫皮，

- 2 =皮膚中度乾燥/脫皮，

- 3 =皮膚嚴重乾燥/脫皮。

【0428】　此3個參數之評分之總和得到PASI。

實驗方法R：製造凝膠或泡沫之方法

【0429】　使用以下程序來製造凝膠或泡沫樣品，其中視所使用之成分的類型及特性，僅進行與各調配物有關之步驟。除非另外闡述，否則所有步驟均在室溫下進行。

【0430】　將調配物之油組分與諸如檸檬酸托法替尼之活性劑合併在適合之容器中且充分混合並均質化，直至活性劑晶體充分分散且在顯微鏡下未觀察到聚集。將ST-彈性體10分三等份添加至含活性劑之油級分中，同時混合，直至產生均質混合物。

【0431】　為了製備組合產物，將調配物之油組分與諸如托法替尼或其鹽(例如檸檬酸托法替尼)及芬戈莫德或其鹽(例如鹽酸芬戈莫德)之活性劑合併在適合之容器中且充分混合並均質化，直至活性劑充分分散且在顯微鏡下未觀察到聚集。將ST-彈性體10分三等份添加至含活性劑之油級分中，同時混合，直至產生均質混合物。

【0432】　製備組合調配物可包括以下所提供之步驟。

【0433】　**步驟1** - 將API (例如鹽酸芬戈莫德，隨後檸檬酸托法替尼)相繼與一或多種油組分(諸如MCT油、角鯊烯及IPIS)混合，直至其被潤濕為止。在一些實施例中，API可分開或一起添加。在一些實施例中，各自添加至油，例如芬戈莫德添加至油組分A並混合；托法替尼添加至油組分B並混合；隨後將A及B添加在一起並混合。在一些實施例中，油組分A及B可相同(諸如MCT油、角鯊烯及IPIS以相同比例之組合)或不同(A可為MCT油且B為角鯊烯及IPIS，或相反)。在一個實施例中，將鹽酸芬戈莫德與MCT油(5%)、角鯊烯(2%)及IPIS (2%)之油混合物混合在100 mL燒杯中，用刮刀攪拌直至活性成分被潤濕。將所得預混合物置放至音波處理器(40 Mhz)中10分鐘，同時繼續用刮刀攪拌。藉由顯微鏡檢查證實不存在聚集。將托法替尼與分散之鹽酸芬戈莫德一起添加至油混合物，用刮刀攪拌，直至活性成分被潤濕。將所得預混合物置放至音波處理器(40 Mhz)中10分鐘，同時用刮刀攪拌。步驟1及步驟2之結果被視為「活性劑相」。藉由顯微鏡檢查證實不存在聚集。

【0434】　**步驟2**：將ST彈性體10置放至燒杯中，並且在攪拌下向其中添加活性劑相。

【0435】　**步驟3**：用3% MCT油沖洗含有活性劑相之容器，並將沖洗液添加至步驟3之燒杯中。

【0436】　**步驟4**：繼續攪拌約10分鐘，直至利用Rayneri去絮凝刀片以400 rpm之速度將活性相完全整合，以形成均質凝膠組合物。

【0437】　**步驟5**：對於凝膠組合物，將調配物包裝在適合之容器中。

【0438】　**步驟6**：對於可發泡組合物，

a) 在步驟1之前添加表面活性劑及視情況選用之脂肪醇及/或脂肪酸，伴隨攪拌將表面活性劑、脂肪醇及脂肪酸(若存在)添加至油組分並加熱(例如，至稍高

於脂肪醇及酸之熔融溫度)，直至其均質分散。允許混合物隨攪拌冷卻/冷卻至室溫。隨後可如步驟1中所指示將API添加至包含表面活性劑等之油組分中；且

b) 將組合物封裝在壓接有閥門、以推進劑加壓且配備有適用於泡沫分配之致動器的氣霧劑罐中。視情況，可利用計量劑量單元，以達成理想及/或可重複之測定劑量之泡沫的遞送。

c) 使用烴氣體或氣體混合物進行加壓。對罐進行填充，隨後在50°C溫水浴中升溫30秒，此後立即搖勻。

【0439】 **步驟7：**對罐或容器做標記。

實驗方法S：AD效力之重構人類表皮模型

【0440】 由StratiCELL產生重構人類表皮(RHE)組織並使其生長。為了產生AD之形態及功能態樣，將RHE樣品暴露於Th2細胞介素IL-4、IL-13、IL-25。Th-2細胞介素施加在表皮培養基中48小時。在相同48小時期間，將測試調配物與細胞介素同時施用在表皮之角質層上。藉由組織學及蘇紫/曙紅(H/E)染色，亦即對螢光染料(生物素)透過表皮擴散進行定量來評定組織形態，以評估屏障功能。

實例1. 檸檬酸托法替尼在不同的賦形劑及溶劑中之溶解度

【0441】 如方法部分中所描述在不同的賦形劑及溶劑中測試檸檬酸托法替尼溶解度。

【0442】 如表2中可見，溶出大量藥物具有挑戰性，且僅少量溶劑可將檸檬酸托法替尼溶解至通常認為足以局部施用之濃度(約0.5% (5 mg/g)或更高)。此等溶劑中有DMSO (>15%)、聚乙二醇400 (約0.7%)及聚乙二醇200 (約0.5%)，其通常不優選用於治療刺激性或敏感性皮膚，諸如在異位性皮炎或牛皮癬之情況下。

【0443】 亦在純賦形劑中測試檸檬酸托法替尼之溶解度。當製備完整調配物

時，稀釋具有邊界溶解能力之賦形劑(諸如PEG)，且其可能無法提供足夠的托法替尼溶解度。其他測試賦形劑包括：苯甲醇、環甲矽酮、異山梨酸二甲酯、乙醇、甘油、異丙醇、丙二醇、己二醇、二乙二醇單乙醚、水、0.02% HCl、油醇、PPG-11硬脂醚、己二酸二異丙酯、肉豆蔻酸異丙酯、MCT油、棕櫚酸異丙酯、乙基己酸鯨蠟硬脂醇酯、角鯊烷、異硬脂酸異丙酯、呈現低檸檬酸托法替尼溶解度之二甲矽酮。由於托法替尼降解，在0.05% NaOH中未偵測到檸檬酸托法替尼。

表2.

溶劑	**檸檬酸托法替尼溶解度，mg/g**
DMSO	>150
聚乙二醇400	6.96
聚乙二醇200	5.16
0.02% HCl	4.06
水	2.77
二乙二醇單乙醚	2.01
丙二醇	1.70
異山梨酸二甲酯	1.27
甘油	0.97
苯甲醇	0.81
乙醇	0.61
己二醇	0.25
異丙醇	0.24
油醇	0.09
PPG-11硬脂醚	0.02
己二酸二異丙酯	0.02
肉豆蔻酸異丙酯	<0.02
MCT油(辛酸/癸酸甘油三酯)	<0.01
棕櫚酸異丙酯	ND
乙基己酸鯨蠟硬脂醇酯	ND
角鯊烷	ND
異硬脂酸異丙酯	ND
二甲矽酮(Xiameter PMX 200矽酮流體200CST)	ND
二甲矽酮(Xiameter PMX 200矽酮流體5CST)	ND
環甲矽酮	ND
0.05% NaOH	ND (降解)

ND = 未偵測到

實例2. 檸檬酸托法替尼與不同賦形劑之相容性以及在不同pH值水溶液中之穩定性評估

【0444】 在60℃下將檸檬酸托法替尼與不同賦形劑之混合物培育10週，並且如方法部分中所描述藉由托法替尼分析及降解產物進行評估。如表3a中可見，檸檬酸托法替尼在存在水時與多種局部可接受之賦形劑(包括表面活性劑)、聚合物、極性溶劑不相容。然而，意外地發現托法替尼與MCT油相容，且僅被水(未緩衝)降解至相對較小程度。

表3a.

樣品名稱	TOF分析	降解產物
TOF/MCT油	108.4	0.09
TOF/水+ Hypermellose K100M	14.2	4.64
TOF/水+ 黃原膠	7.7	28.23
TOF/水+ 羧甲基纖維素	48.1	9.33
TOF/水+ 對羥苯甲酸甲酯	81.6	4.14
TOF/水+ 對羥苯甲酸丙酯	93.0	3.01
TOF/水+單硬脂酸甘油酯	75.6	2.62
TOF/水+ 鯨蠟硬脂醇聚醚20	67.7	4.57
TOF/水+ 甘油	63.9	10.16
TOF/水+硬脂酸	79.4	3.64
TOF/水+硬脂醇	73.1	2.21
TOF/水	106.7	1.90

表3b.

樣品	RRT 0.40	RRT 0.48	RRT 0.80	RRT 0.89	TOF	Imp B	RRT 1.29	RRT 1.42
pH 3, 1 w		0.10		0.10	93.92	0.20		
pH 3, 2 w	0.09	0.11		0.09	100.09	0.30		0.09
pH 4, 1 w					102.57	0.09		
pH 4, 2 w					106.31	0.13		
pH 4.5, 1w					108.64			
pH 4.5, 2w					99.84	0.10		
pH 5, 1 w					105.06	0.12	0.09	0.14
pH 5, 2 w			0.08		101.02	0.16	0.08	0.14
pH 6, 1 w					99.67	0.34		
pH 6, 2 w				0.09	100.09	0.52		

RRT —相對滯留時間(RRT)為在相同條件下獲得之分析物峰之滯留時間相對於托法替尼之滯留時間的比率。各RRT表示特定雜質。

【0445】 將處於3至6範圍內之不同pH之50 mM檸檬酸鹽緩衝液中的檸檬酸托法替尼溶液暴露於60℃一或兩週，並評估托法替尼分析及降解產物。如表3b中可見，pH 3引起若干雜質。pH 4至4.5引起可忽略量之雜質B。相比之下，pH 5及6以及pH 3引起雜質B含量增加及出現其他降解產物。此等結果指示僅約4至約4.5之狹窄pH範圍與檸檬酸托法替尼相容，此使得在局部水性產品中調配藥物具有挑戰性。在一或多個實施例中，約4至約5之pH與檸檬酸托法替尼相容。在一或多個實施例中，約4至約4.5之pH與檸檬酸托法替尼相容。在一或多個實施例中，pH為約4、約4.1、約4.2、約4.3、約4.4、約4.5、約4.6、約4.7、約4.8、約4.9或約5。

實例3. 基於乳液及基於軟膏之調配物中之活性劑之皮膚滲透

【0446】 測試基於乳液之調配物及基於軟膏(石蠟脂)之調配物(表4a)中托法替尼之皮膚滲透。如方法部分中所描述，在垂直擴散系統中量測皮膚滲透。如表4a、表4b及圖1A中可見，當在乳液載劑中調配時，托法替尼之皮膚滲透輪廓顯示更大程度遞送至受體體液(表示更高全身遞送)。在基於乳液之載劑中，總皮膚遞送與全身遞送之比率僅為約1.5。在基於乳液之載劑中，真皮遞送與全身遞送之比率為約0.4，表明與遞送至真皮相比，托法替尼透過皮膚遞送更高。

【0447】 如表4a、表4b及圖1B中可見，當在基於軟膏(石蠟脂)之載劑中調配時，托法替尼之皮膚滲透輪廓顯示較高全身遞送。在基於軟膏(石蠟脂)之載劑中，總皮膚遞送與全身遞送之比率僅為約2.2。在基於軟膏(石蠟脂)之載劑中，真皮遞送與全身遞送之比率為約0.5，表明與遞送至真皮相比，托法替尼透過皮膚遞送更高。不受任何理論束縛，有可能透過皮膚滲透增加係由於皮膚水合作用因乳液載劑之水相或因軟膏載劑中石蠟脂之皮膚封閉性質而有所增加。此種

水合作用增加可能致使活性劑部分溶解，從而引起其透過皮膚滲透增加。

【0448】 因此，在乳液或軟膏調配物之情況下，以少量全身遞送來達成藥物聚焦或靶向性遞送至表皮及真皮似乎具有挑戰性。

表4a.

		基於乳液之調配物 (TOF013) (0.15*)	基於軟膏之調配物 (TOF058) (0.3**)
成分		%w/w	%w/w
MCT油		10.00	13.00
硬脂醇		2.00	-
鯨蠟硬脂醇聚醚20		3.50	-
單硬脂酸甘油酯		1.50	-
羥丙甲纖維素K100M		0.50	-
檸檬酸鹽緩衝液，50 mM, pH 4.5		76.25	-
甘油		5.00	-
苯甲醇		1.00	-
石蠟脂		-	86.50
檸檬酸托法替尼* **		0.25	0.50
總計		100.00	100.00
結果			
回收量(托法替尼) μg/cm²	**表皮**	1.8	3.4
	真皮	0.7	0.96
	受體體液	1.7	2.0
回收量(托法替尼) 佔施用劑量%	**表皮**	7.3	6.8
	真皮	2.7	1.9
	受體體液	6.8	4.0

*0.15%托法替尼對應於0.25%檸檬酸托法替尼。

**0.3%托法替尼對應於0.50%檸檬酸托法替尼。

***未微粉化檸檬酸托法替尼用於此研究

表4b.

調配物	皮膚與全身遞送比率	真皮與全身遞送比率
基於乳液之調配物(TOF013)	1.5	0.4
基於軟膏之調配物(TOF 058)	約2.2	約0.5

實例4. 具有不同量之MCT油之基於彈性體之載劑調配物的物理性質

【0449】 評估有不同比例之中鏈三酸甘油酯(MCT油)處於ST彈性體10中之調

配物的物理性質。根據實驗方法M部分A量測黏度。如表5中可見，隨著MCT油含量增高，調配物之黏度降低，從而獲得液體及/或可流動調配物。在藥物懸浮液之情況下，由於藥物聚集或沈降之風險較高，因此低黏度及/或液體調配物不太理想。另外，MCT油之量增加引起半透明外觀。不受任何理論束縛，此種半透明外觀可預測未來相分離。相反，具有相對少量MCT油(約10%)及大量ST-彈性體10 (約90%)之調配物產生澄清透明凝膠。然而，如以下所指示，此最後一種凝膠在擦至皮膚後顯示球狀化效應並呈現輕微顆粒感。

表5.

	OT1.0002P	**OT1.0003P**	**OT1.0004P**	**OT1.0001P**	**OT1.0016P**	**OT1.0012P**
成分	%w/w					
ST-彈性體10	50	70	80	86	88	90
MCT油	50	30	20	14	12	10
總計	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**
結果						
玻璃瓶中之視覺外觀	TL液體	TL液體	TL可流動半固體	輕微TL凝膠	TP凝膠	TP凝膠
球狀化	否	否	否	否	否	是

TP =透明；TL =半透明

實例5. 含不同量之諸如棕櫚酸異丙酯及肉豆蔻酸異丙酯之替代油的基於彈性體之載劑調配物的物理性質

【0450】 評估有不同比例之棕櫚酸異丙酯或肉豆蔻酸異丙酯處於ST彈性體10中之調配物的物理性質。根據實驗方法M部分A量測黏度。如表6a及表6b中可見，隨著棕櫚酸異丙酯或肉豆蔻酸異丙酯量增加，調配物之黏度減低，從而獲得液體及/或可流動調配物。在藥物懸浮液之情況下，由於藥物聚集或沈降之風險較高，因此低黏度及/或液體調配物不太理想。與含MCT油之調配物相比，包含棕櫚酸異丙酯及肉豆蔻酸異丙酯之調配物展現更大澄清度及更寬與ST-彈性體10相容性。含相對少量棕櫚酸異丙酯及肉豆蔻酸異丙酯(約10%)及大量ST-

彈性體10 (約90%)之調配物產生澄清透明凝膠。然而，與基於10% MCT油、90%彈性體之調配物(參見實例5；OT1.0012P)類似，此等凝膠當擦至皮膚時顯示球狀化效應且呈現輕微顆粒感。相反，調配物OT1.0009P (14%肉豆蔻酸異丙酯)、OT1.0005P (14%棕櫚酸異丙酯)及OT1.0016P (實例5，12% MCT油)產生無球狀化效應之透明凝膠。因此，包含ST-彈性體與不同油之混合物的調配物可經調配以獲得在擦至皮膚時無球狀化效應之凝膠。

表6a. 棕櫚酸異丙酯

	OT1.0006P	**OT1.0008P**	**OT1.0007P**	**OT1.0005P**	**OT1.0013P**
成分	**%w/w**				
ST-彈性體10	50	70	80	86	90
棕櫚酸異丙酯	50	30	20	14	10
總計	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**
結果					
玻璃瓶中之視覺外觀	TL液體	TL可流動半固體	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠
球狀化	否	否	否	否	是

TP =透明；TL =半透明

表6b. 肉豆蔻酸異丙酯

		OT1.0011P	**OT1.0010P**	**OT1.0009P**	**OT1.0014P**
成分		**%w/w**			
ST-彈性體10		70	80	86	90
肉豆蔻酸異丙酯		30	20	14	10
總計		**100**	**100**	**100**	**100**
結果					
玻璃瓶中之視覺外觀		TP可流動半固體	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠
球狀化		否	否	否	是

TP =透明；TL =半透明

實例6. MCT油及替代油以不同比率與固定量之ST-彈性體10組合的二元混合物

【0451】 評估有不同比例之MCT油及替代油(共同佔總量之12%)處於ST-彈性體10中之調配物的物理性質。根據實驗方法M部分A量測黏度。如表7a以及圖2A及圖2B可見，MCT油與棕櫚酸異丙酯、肉豆蔻酸異丙酯、己二酸二異丙

酯、乙基己酸鯨蠟硬脂醇酯、角鯊烷及異硬脂酸異丙酯以1:1比率之混合物與彈性體相容，並且產生透明凝膠。MCT油-油醇混合物產生輕微半透明凝膠，而MCT油-PPG-15硬脂醚混合物顯示黏度顯著降低及半透明外觀。

【0452】　如表7b可見，所有含5:1比率之MCT及替代油(共同佔總量之12%)的混合物均與ST-彈性體10相容，並且產生透明凝膠。油醇自6% w/w (M3；表7a)降至2% w/w (M15；表7b)產生與10% w/w MCT及88% w/w ST-彈性體10相容的摻合物。

表7a. 1:1比率之二元MCT油-替代油混合物與ST-彈性體10組合

	M1	**M2**	**M3**	**M4**	**M5**	**M6**	**M7**	**M8**
成分	**% w/w**							
MCT油	6	6	6	6	6	6	6	6
棕櫚酸異丙酯	6							
肉豆蔻酸異丙酯		6						
油醇			6					
己二酸二異丙酯				6				
PPG 15硬脂醚					6			
乙基己酸鯨蠟硬脂醇酯						6		
角鯊烷							6	
異硬脂酸異丙酯								6
ST-彈性體10	88	88	88	88	88	88	88	88
總計	100	100	100	100	100	100	100	100
結果								
玻璃瓶中之視覺外觀	TP凝膠	TP凝膠	TL凝膠	TP凝膠	TL可流動半固體	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠

TP =透明；TL =半透明

表7b. 5:1比率之二元MCT油-替代油混合物與ST-彈性體10組合

	M13	**M14**	**M15**	**M16**	**M17**	**M18**	**M19**
成分	% w/w						
MCT油	10	10	10	10	10	10	10
棕櫚酸異丙酯	2						
肉豆蔻酸異丙酯		2					
油醇			2				
己二酸二異丙酯				2			
乙基己酸鯨蠟硬脂醇酯					2		

角鯊烷						2	
異硬脂酸異丙酯							2
ST-彈性體10	88	88	88	88	88	88	88
總計	100	100	100	100	100	100	100
結果							
玻璃瓶中之視覺外觀	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠

實例7. 諸如(4:1:1；MCT油:油A:油B)之三元油摻合物與ST-彈性體10組合

【0453】 評估有MCT油及替代油之三元油摻合物(共同佔總量之12%)處於ST-彈性體10中之調配物的物理性質。如表8中可見，三元油摻合物處於ST-彈性體10中提供澄清凝膠。

表8.

	M20	**M21**	**M22**	**M23**	**M24** (OT1.021A)
成分	% w/w				
MCT油	8	8	8	8	8
肉豆蔻酸異丙酯	2	2			
油醇	2		2	2	
角鯊烷		2	2		2
異硬脂酸異丙酯				2	2
ST-彈性體10	88	88	88	88	88
總計	100	100	100	100	100
結果					
玻璃瓶中之視覺外觀	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠

TP =透明；TL =半透明

實例8. 基於ST-彈性體10及MCT油之調配物的皮膚滲透研究

【0454】 如方法部分中所描述，在垂直擴散系統中測試包含MCT油、ST-彈性體10及不同量之檸檬酸托法替尼(未微粉化)的調配物的皮膚滲透。

【0455】 如表9以及圖3A及圖3B中所指示，托法替尼遞送至皮膚高於透過皮膚遞送(至受體體液中)。此外，基於彈性體-MCT油之調配物顯示托法替尼劑量依賴性遞送至皮膚層。

表9.

	TOF 055(0.6*)	**TOF 055(0.3**)**	**TOF 055(0.06***)**

		190131S	190210S	190210S
成分		%w/w	%w/w	%w/w
MCT油		13.00	13.00	13.00
ST-彈性體10		86.00	86.50	86.90
檸檬酸托法替尼		1.00	0.50	0.10
總計		100.00	100.00	100.00
結果				
回收量 ng/cm^2	表皮	6100	4850	1100
	真皮	4400	1980	370
	受體體液	1400	340	380
回收量佔施用劑量%	表皮	6.1	9.7	10.9
	真皮	4.4	4.0	3.7
	受體體液	1.4	0.7	3.8

*0.6%托法替尼對應於1.0%檸檬酸托法替尼

**0.3%托法替尼對應於0.5%檸檬酸托法替尼

***0.06%托法替尼對應於0.1%檸檬酸托法替尼

實例9. 含或不含MCT油之基於彈性體之調配物以及基於替代石蠟脂之軟膏調配物的皮膚滲透研究

【0456】 如方法部分中所描述，在垂直擴散系統中測試包含ST-彈性體10且含及不含MCT油之調配物(分別為TOF 055及TOF 057)以及以封閉劑(例如石蠟脂)替代彈性體之調配物(TOF 058)的托法替尼皮膚滲透。如表10a及圖4A中可見，基於彈性體(含環甲矽酮)之調配物導致托法替尼滲透至真皮及表皮中，且以較低程度透過皮膚。此種結果可能指示彈性體本身可充當皮膚滲透增強劑。含MCT油之基於彈性體之調配物顯示托法替尼滲透至真皮及表皮與不含MCT油之調配物相比有所增加。因此，由此可見，MCT油與彈性體組合增加了托法替尼滲透至真皮及表皮。

【0457】 與含MCT油之基於彈性體之調配物相比，以封閉劑(石蠟脂)替代彈性體之調配物導致托法替尼滲透至皮膚減少且透過皮膚滲透(至受體體液中)增加(表10a及圖4B)。不受任何理論束縛，有可能封閉劑形成阻止或減少經表皮水損失且使皮膚中水含量增加之屏障，進而有助於溶解托法替尼，從而導致其透

過皮膚滲透增加。

【0458】 如自結果可見，在存在彈性體但不存在石蠟脂(其中滲透相反地透過皮膚)時，MCT油似乎有助於將活性劑驅入皮膚中。此等結果指示彈性體與MCT油之組合對滲透提供獨特的協同有利效應。當考慮到活性劑被懸浮而非溶解之事實(已知此事實不利於皮膚滲透)時，此種滲透結果甚至更令人驚訝。

表10a.

		TOF055 (0.3*)	TOF057 (0.3*)	TOF058 (0.3*)
成分		**% w/w**		
ST-彈性體10		86.50	86.50	
MCT油		13.00		13.00
環甲矽酮			13.00	
石蠟脂				86.50
檸檬酸托法替尼**		0.5	0.5	0.5
總計		100.0	100.0	100.0
結果				
回收量 µg/cm²	**表皮**	4.85	1.97	3.40
	真皮	1.98	0.90	0.96
	受體體液	0.34	0.48	2.00
回收量 佔施用劑量%	**表皮**	9.7	3.9	6.8
	真皮	4.0	1.8	1.9
	受體體液	0.7	1.0	4.0

*0.3%托法替尼對應於0.5%檸檬酸托法替尼。

**未微粉化檸檬酸托法替尼用於此研究

【0459】 表10b彙總含或不含MCT油之基於彈性體之調配物(分別為TOF 055及TOF 057)、基於石蠟脂之軟膏調配物(TOF058)及乳液調配物(TOF 013)的托法替尼皮膚遞送與全身遞送比率的差異。如表10b可見，與不含MCT油之基於彈性體之調配物(TOF057)、基於石蠟脂之調配物(TOF058)及基於乳液之調配物(TOF013)相比，存在MCT油導致托法替尼滲透至皮膚分別增加了約>200% (235%)、>800% (814%)及>1200% (1240%)。類似地，與不含MCT油之基於彈性體之調配物(TOF057)、基於石蠟脂之調配物(TOF058)及基於乳液之調配物

(TOF013)相比，存在MCT油導致托法替尼滲透至真皮分別增加了約>200% (205%)、>1000% (1060%)及>1300% (1350%)。

表10b.

	皮膚比全身遞送		真皮比全身遞送	
	比率	含彈性體+MCT時之%增加 (約)	比率	含彈性體+MCT時之%增加 (約)
水包油乳液(TOF 013)	1.5	+1240%	0.4	+1350%
含MCT之石蠟脂 (TOF058)	2.2	+814%	0.5	+1060%
不含MCT之彈性體 (TOF057)	6	+235%	1.9	+205%
含MCT之彈性體 (TOF055)	20.1	-	5.8	-

實例10. 包含MCT油或MCT油與替代潤膚劑之組合的基於彈性體之調配物與比較PEG軟膏調配物相比的皮膚滲透研究

【0460】 測試了包含MCT油或MCT油與替代潤膚劑(例如角鯊烷及異硬脂酸異丙酯)之組合的基於彈性體之檸檬酸托法替尼(微粉化)調配物及托法替尼鹼PEG軟膏的皮膚滲透。如表11a及圖5A及圖5B可見，在相當之濃度下，含MCT油之基於彈性體之調配物(OT1.0025A及OT1.0029A)與含MCT油與替代潤膚劑(諸如角鯊烷及異硬脂酸異丙酯)之基於彈性體之調配物(OT1.0030A及OT1.0031A)之間在皮膚滲透方面無顯著差異。與2%托法替尼PEG軟膏(OT4.0001A)相比，1.2%托法替尼之濃度的基於彈性體之調配物(2%檸檬酸托法替尼；OT1.0029A及OT1.0031A)顯示顯著優越之表皮滲透及類似之真皮滲透。此種優越滲透結果出乎意料，因為與基於彈性體之調配物相比，PEG軟膏包含更高濃度之托法替尼(2%對比1.2%)。此外，基於PEG軟膏之調配物包含溶解之活性劑，與懸浮之活性劑(如基於彈性體之調配物中)相比，此有望產生改良之皮膚滲透。該等結果更令人驚訝，因為PEG軟膏包含疏水性且不帶電之游離鹼托法替尼，因而與帶電化合物檸檬酸托法替尼相比更有可能滲透皮膚。儘管懸

浮活性劑及活性劑之鹽形式濃度較低，但與基於PEG軟膏之調配物相比，基於彈性體之調配物呈現優越滲透輪廓。

表11a.

		OT1.0025A (0.6-m*)	OT1.0029A (1.2-m**)	OT1.0030A (0.6-m*)	OT1.0031A (1.2-m**)	OT4.0001A (2.0; PEG軟膏)
成分		%w/w	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
檸檬酸托法替尼		1	2	1	2	
托法替尼游離鹼						2
ST-彈性體10		87	86	87	86	
MCT油		12	12	8	8	
角鯊烷				2	2	
異硬脂酸異丙酯				2	2	
PEG 400						30
PEG 3350						30
丙二醇						18
甘油						17.9
油醇						2
BHA						0.1
總計		100	100	100	100	100
結果						
回收量ng/cm^2	表皮	1603	3377	1430	3673	1402
	真皮	517	1070	408	1110	1218
	受體體液	924	1469	629	868	886
回收量 佔施用劑量%	表皮	2.9	3.0	2.6	3.2	0.7
	真皮	0.9	1.0	0.7	1.0	0.6
	受體體液	1.7	1.3	1.1	0.8	0.4

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

**1.2%托法替尼對應於2%檸檬酸托法替尼

m=微粉化

【0461】 如表11b及圖5B中可見，基於彈性體之調配物中遞送至皮膚之施用活性醫藥成分(API)之分數(佔總施用API)顯著高於基於PEG之軟膏。

表11b.

調配物	遞送至皮膚之施用API之分數
含有0.6%托法替尼(等效於1.0%檸檬酸托法替尼)之基於彈性體之調配物，即調配物OT1.0025A及OT1.0030A之平均值	3.6%
含有1.2%托法替尼(等效於2.0%檸檬酸托法替尼)之基於彈性體之調配物，即調配物OT1.0029A及OT1.0031A之平均值	4.1%
含有2.0%托法替尼(呈托法替尼鹼形式)之基於PEG軟膏之調配物	1.3%

實例11. 活體內異位性皮炎動物模型研究

部分A

【0462】 在活體內異位性皮炎動物模型中測試不同托法替尼濃度之含MCT油之基於彈性體之調配物，並且與基於PEG軟膏之調配物及類固醇市售產品(丙酮曲安西龍0.1%乳膏)進行比較。如表12a及圖6A可見，基於彈性體之調配物在降低異位性皮炎指數(ADI)方面有效。如圖6B中所指示，在0.6%托法替尼基於彈性體之調配物中達成最大效力。托法替尼濃度增至1.2%未引起ADI與0.6%托法替尼基於彈性體之調配物相比顯著降低。此結果令人驚訝，因為此種托法替尼濃度增加引起皮膚滲透增加，參見實例9。不受任何理論束縛，有可能真皮及表皮中之JAK受體被有效地飽和或幾乎與0.6%濃度之托法替尼相同，因此，儘管在1.2%托法替尼下皮膚滲透有所增加，但對ADI卻無顯著可見影響。經0.6%及1.2%托法替尼基於彈性體之調配物處理之動物的ADI與經2%托法替尼基於

PEG軟膏之調配物處理之動物的ADI相比為類似的。基於彈性體之調配物與基於PEG軟膏之調配物相比具有類似的作用令人驚訝，因為基於PEG軟膏之調配物包括較高托法替尼劑量，其中藥物呈溶解狀態且呈托法替尼游離鹼形式，由此有望為異位性皮炎提供一種改良之治療方法。經基於彈性體之調配物處理之動物的ADI顯著高於經丙酮曲安西龍乳膏處理之動物的指數(分別2.5及2.6對比1.3；<0.001)。然而，如表12b及圖6H中可見，丙酮曲安西龍處理顯著降低動物體重。基於彈性體之托法替尼調配物在構成異位性皮炎指數之若干參數方面呈現有益效應。此種參數包括但不限於視覺參數(圖6C)，諸如皮膚乾燥、水腫、紅斑及糜爛；行為參數(圖6D)，諸如舔吮持續時間、抓撓持續時間、舔吮次數、後腿直立次數及抓撓次數；炎症相關生物標記物降低，諸如IgE、IL-1β及TNF-α (圖6E)；組胺、IL-18及IL-6 (圖6F)以及表皮厚度、肥大細胞數目及微觀異位性皮炎評分(圖6G)。

表12a.

		TOF059安慰劑	**TOF059 OT1.0016A** *0.3%m	**TOF059** **0.6% m	**TOFO59** ***1.2% m	**PEG軟膏**	**曲安西龍**	**未誘發**
成分								
托法替尼						2		
檸檬酸托法替尼		0	0.5	1	2			
ST-彈性體10		88	87.5	87	86			
MCT油(Migliol 812N)		12	12	12	12			
PEG 400						30		
PEG 3350						30		
丙二醇						18		
甘油						17.9		
油醇						2		
BHA						0.1		
總計		100	100	100	100	100		
IL-	平均值	33.9	30.5	20.5	13.1	16.5	5.7	5.4

1β(pg/ml)	標準偏差	4.2	5.2	2.3	2.7	1.8	0.8	1
IL-6(pg/ml)	平均值	359.7	313.1	189.9	125.2	120.5	42.5	35.8
	標準偏差	32.3	41.2	15.4	13.3	16.7	6.6	2.9
IL-18(pg/ml)	平均值	328.9	284	157.5	152.2	121.5	75.3	58.2
	標準偏差	35.6	29.2	16	17.3	22.7	13.4	5.2
TNF-α(pg/ml)	平均值	41.6	35.4	20.4	14.5	14.3	9.1	7.3
	標準偏差	4.9	3.3	3	2.9	1.1	1.1	1
IgE (μg/ml)	平均值	75	62.6	35.8	29.4	25.5	16.5	4.3
	標準偏差	9.8	6.3	2.9	2.7	2.5	2.8	1.5
組胺(ng/ml)	平均值	305.8	277.1	178	150.1	136.6	108.5	92.6
	標準偏差	37.7	38.8	19.3	20.2	22.7	22.7	19.3
體重D39(g)	平均值	20.7	20.6	21.1	21.3	21.3	17.7	21.8
	標準偏差	1.2	1.3	1.2	1.1	0.9	1.3	1.4
ADI D39	平均值	10.1	6.9	2.5	2.6	3.4	1.3	0
	標準偏差	0.4	1.4	0.8	0.5	0.9	0.5	0

*0.3%托法替尼對應於0.5%檸檬酸托法替尼

**0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

***1.2%托法替尼對應於2%檸檬酸托法替尼

m=微粉化

表12b.

處理	**平均體重變化 d39-d32**
TOF059安慰劑	+0.20
TOF059-1.2%	+0.90
TOF059-0.3%	+0.08
TOF059-0.6%	+0.74
PEG軟膏	+0.89
曲安西龍	-2.80

(+)體重增加 (-)體重損失

部分B-

【0463】 進行第二研究，以便在異位性皮炎動物模型中且根據方法部分中所闡述之方案評估不同托法替尼濃度之含MCT油、角鯊烷及異硬脂酸異丙酯

(IPIS)之基於彈性體之調配物(表12c)，與PEG軟膏調配物及類固醇市售產品(丙酮曲安西龍0.1%乳膏)相比較，並評估與第一研究中相同之參數。第二研究尤其檢查當與表12b中所示之第一研究結果相比時添加角鯊烷及IPIS之效應，並提供包括其他活性劑濃度點在內之更全面研究。

【0464】 基於彈性體之托法替尼調配物在構成異位性皮炎指數之若干參數(諸如皮膚乾燥、水腫、紅斑及糜爛)中提供有益效應。在第39天(處理之最後一天)收集血液樣品並分析生物標記物。觀測到炎症生物標記物(諸如IgE、IL-1β及TNF-α)、組胺、IL-18及IL-6含量降低(表12C及圖6I至圖6P)。第二研究中生物標記物隨托法替尼濃度變化而減少之趨勢與第一研究一致。第39天(處理之最後一天)對動物皮膚進行組織學評估，檢查表皮厚度、肥大細胞數目及微觀異位性皮炎評分，亦顯示類似的趨勢(表12F)。

【0465】 如自圖6I及表12C可見，含有角鯊烷及IPIS之基於彈性體之調配物顯示異位性皮炎指數(ADI D39)降低。以ADI對比用安慰劑治療之降低表示的治療效力具有劑量依賴性，即使在0.3%托法替尼之最低測試劑量下亦展現顯著效力(ADI降低)，在1.2%托法替尼濃度下展現最高ADI降低。托法替尼濃度在0.5%至1.2%範圍內之基於彈性體之調配物的ADI降低在彼此及含2%托法替尼游離鹼之PEG軟膏調配物所顯示之ADI降低的實驗差異(標準偏差)內(表12C)。如表12D中可見，此研究之結果與實例11部分A中所提供之托法替尼之基於彈性體及MCT油之調配物的第一研究的觀測結果一致(表12A及圖6A)。

【0466】 如在實例11部分A中所提供之研究中，經基於彈性體之調配物處理之動物的ADI降低小於經丙酮曲安西龍乳膏處理之動物(圖6I及表12C)。然而，如在實例11部分A中之研究中，用丙酮曲安西龍處理導致第32天(處理之第一天)與第39天(處理之最後一天)之間的動物體重顯著降低，而對於用托法替尼調配物處理之動物，未觀測到體重降低(表12E)。

【0467】 作為結論，包含托法替尼之基於彈性體之局部組合物在AD小鼠動物模型中顯示效力及耐受性。注意到劑量依賴性關係，0.3%托法替尼時ADI顯著降低，而在0.5-1.2%托法替尼範圍內具有更高效力表明了劑量依賴性效力。結果亦指示進一步增加劑量可能導致較低指數。相反，類固醇市售產品未顯示良好耐受性，如顯著動物體重損失所證明。

表12C.

	安慰劑	TOF 0.3*	TOF 0. 4*	TOF 0.5*	TOF 0.6*	TOF 0.8*	TOF 1.2*	2% PEG軟膏	曲安西龍	未誘發
成分	**%w/w**									
檸檬酸托法替尼**	0	0.5	0.67	0.83	1.0	1.33	2			
托法替尼游離鹼								2		
ST-彈性體10	88	87.5	87.33	87.17	87	86.67	86			
MCT油	8	8	8	8	8	8	8			
角鯊烷	2	2	2	2	2	2	2			
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2	2	2	2			
PEG 400								30		
PEG 3350								30		
丙二醇								18		
甘油								17.9		
油醇								2		
BHA								0.1		
總計	100	100	100	100	100	100	100	100		
IL-1β (pg/ml)平均值	37.4	28.3	29.5	24.7	23.3	17.5	18.3	14.3	6.9	5.6
標準偏差	3.7	2.7	1.9	2.3	1.5	2	1.6	1.3	1	0.7
IL-6 (pg/ml)平均值	370.9	320.5	301.5	253.4	259.8	206	183.5	128.7	52.4	32.3
標準偏差	14	15.2	12.4	16.1	12.2	12.5	12.2	14.2	6	4.3
IL-18 (pg/ml)平均值	310.3	275.1	283.8	216.9	186.9	145.7	156.6	116.1	80.1	62.3
標準偏差	15	11.6	12.5	20.3	14	13.8	10.5	15.1	12	6.5
TNF-α (pg/ml)平均值	52	41.3	45.4	40.1	31.1	21.2	24.6	15.8	10.1	8.7
標準偏差	6.8	5.8	8.1	4.3	4.8	3.2	2.9	1.8	1.7	1.5

IgE (μg/ml)平均值	87.9	75	80.3	67.6	53.9	41.2	43.7	31.4	22.3	5
標準偏差	10.1	7.7	4.2	5.8	3.6	5.2	3.1	4.1	4.4	0.9
組胺(ng/ml)平均值	360.2	304.5	314.9	252.6	203	208.7	155.3	134.5	114.1	87.8
標準偏差	27	32.3	39.6	31.4	29.2	24.6	17.6	17.2	20.2	12.4
體重D39 (g)平均值	18.8	19.6	19.6	20.1	20.2	20.2	20.3	20.5	17.1	21.1
標準偏差	1.3	1.1	1.3	1.1	0.9	1.3	0.6	0.8	1.2	0.9
ADI D39平均值	10.75	5.38	4.5	4	4	3.25	3	2.5	1.88	0
標準偏差	1.04	0.74	0.53	1.2	0.76	0.71	0.93	1.31	0.64	0

*TOF0.3含有0.5%檸檬酸托法替尼，對應於0.3%托法替尼鹼

*TOF0.4含有0.67%檸檬酸托法替尼，對應於0.4%托法替尼鹼

*TOF0.5含有0.83%檸檬酸托法替尼，對應於0.5%托法替尼鹼

*TOF0.6含有1%檸檬酸托法替尼，對應於0.6%托法替尼鹼

*TOF0.8含有1.33%檸檬酸托法替尼，對應於0.8%托法替尼鹼

*TOF1.2含有2%檸檬酸托法替尼，對應於1.2%托法替尼鹼

**微粉化檸檬酸托法替尼用於此研究

表12D：在第一與第二活體內AD研究之間比較第39天之ADI

	ADI D39			
	研究2		研究1	
處理	**平均值**	**標準偏差**	**平均值**	**標準偏差**
安慰劑	10.75	1.04	10.1	0.4
TOF-0.3%	5.38	0.74	6.9	1.4
TOF-0.4%	4.50	0.53		
TOF-0.5%	4.00	1.20		
TOF-0.6%	4.00	0.76	2.5	0.8
TOF-0.8%	3.25	0.71		
TOF-1.2%	3.00	0.93	2.6	0.5
PEG軟膏-2.0%	2.50	1.31	3.4	0.9
曲安西龍	1.90	0.64	1.3	0.5
未誘發	0	0	0	0

表12E：第32天與第39天之間的平均體重變化

	平均體重變化

處理	第39天-第32天	
	研究1	研究2
安慰劑	0.20	-0.22
TOF-0.3%	0.08	0.40
TOF-0.4%		0.64
TOF-0.5%		0.85
TOF-0.6%	0.74	0.96
TOF-0.8%		1.12
TOF-1.2%	0.90	1.03
PEG軟膏-2.0%	0.89	1.31
曲安西龍	-2.80	-2.06

表12F：第39天對動物皮膚之組織學評估

處理	微觀評分AD	平均肥大細胞數目(/166 mm^2)	平均表皮厚度(μm)
安慰劑	44.25	47.19	102.50
TOF-0.3%	30.88	36.25	65.31
TOF-0.4%	27.00	40.31	67.81
TOF-0.5%	26.75	30.00	55.00
TOF-0.6%	17.38	25.00	40.00
TOF-0.8%	18.00	27.50	44.38
TOF-1.2%	15.25	17.50	30.94
PEG軟膏-2.0%	15.00	16.56	34.06
曲安西龍	11.50	10.94	14.69
未誘發	1.38	1.69	15.00

實例12. 在MTT測試及IL1-α釋放測試中測試基於彈性體-MCT油之調配物及基於乳液之調配物的細胞生存力及皮膚刺激

【0468】 在MCT測試及IL-1α釋放測試中測試了包含MCT油之安慰劑及活性劑基於彈性體之調配物以及安慰劑及活性劑基於乳液之調配物(參見表13)。將調配物與作為陽性對照之濃肥皂(SDS 5%)及作為陰性對照之緩衝液(DPBS)進行比較。如圖7A中可見，結果指示所有測試調配物對細胞生存力皆無影響。測試物與陰性對照相當。另外，如圖7B中可見，結果指示與陰性對照相當之基於彈性體之調配物對IL1-α釋放(刺激標記物)無影響。相反，基於乳液之調配物顯示與陰性對照相比增高之IL1-α釋放。因而，此等結果指示，基於彈性體之調配物

可能具有比基於乳液之調配物更佳的耐受性輪廓。

表13.

	TOF055(0)	TOF055(0.6)*	TOF013(0.15)**	TOF013(0)
成分	%w/w			
MCT油	13.00	13.00	10.00	10.00
ST-彈性體10	87.00	86.00		
檸檬酸托法替尼	0	1.00	0.25	
硬脂醇			2.00	2.00
鯨蠟硬脂醇聚醚20			3.50	3.50
單硬脂酸甘油酯			1.50	1.50
羥丙甲纖維素K100M			0.50	0.50
檸檬酸緩衝液，50 mM，pH 4.5			76.25	76.50
甘油			5.00	5.00
苯甲醇			1.00	1.00
總計	100.00	100.00	100.00	100.00

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼(未微粉化)

**0.15%托法替尼對應於0.25%檸檬酸托法替尼(未微粉化)

實例13. 在MTT測試及IL1-α釋放測試中測試包含MCT油與替代潤膚劑之基於彈性體之調配物及基於油凝膠之調配物的細胞生存力及皮膚刺激性

【0469】 在MTT測試及IL-1α釋放測試中測試包含MCT油及替代潤膚劑(例如，棕櫚酸異丙酯、肉豆蔻酸異丙酯或角鯊烷與異硬脂酸異丙酯之組合)之基於彈性體之調配物及基於油凝膠之調配物(參見表14)。將調配物與作為陽性對照之濃肥皂(SDS 5%)及作為陰性對照之緩衝液(DPBS)進行比較。如圖8A中可見，結果指示所有測試調配物對細胞生存力皆無影響。測試物與陰性對照相當。另外，如圖8B中可見，結果指示所有測試調配物皆對刺激標記物IL1-α釋放無影響。測試物與陰性對照相當。因而，結果指示基於彈性體之調配物及基於油凝膠之調配物具有類似的耐受性輪廓。

表14.

	OT1.0019A (0.3*)	OT1.0020A (0.3*)	OT1.0021A (0. 3*)	OT3.0005A (0.3*)

成分	%w/w			
檸檬酸托法替尼**	0.5	0.5	0.5	0.5
ST-彈性體10	87.5	87.5	87.5	
MCT油	10	10	8	19.5
棕櫚酸異丙酯	2			5
肉豆蔻酸異丙酯		2		
角鯊烷			2	
異硬脂酸異丙酯			2	
山萮酸甘油酯				16
氫化蓖麻油				2
環甲矽酮				13
白礦油				37
玉米澱粉				7
總計	100	100	100	100

*0.3%托法替尼對應於0.5%檸檬酸托法替尼

**未微粉化檸檬酸托法替尼用於此研究

實例14. 基於彈性體之調配物及基於乳液之調配物的HET-CAM分析(母雞蛋之絨毛尿囊膜測試)

【0470】 在HET-CAM分析中測試包含MCT油之安慰劑及活性劑基於彈性體之調配物以及安慰劑及活性劑基於乳液之調配物(參見以上表13)。將調配物與作為陽性對照之0.1% NaOH溶液及作為陰性對照之0.9%鹽水進行比較。如圖9中可見，基於彈性體之活性劑調配物顯示無刺激性，且被分類為非刺激性。相反，基於乳液之活性劑調配物被分類為超過輕微刺激性。因而，此等結果指示，基於彈性體之調配物可能具有比基於乳液之調配物更佳的耐受性潛能。

實例15. 施用了基於彈性體之調配物的迷你豬的第14天托法替尼血漿含量

【0471】 用包含0.3%托法替尼(呈檸檬酸鹽形式)之調配物TOF055每日一次局部處理兩隻迷你豬，持續14天(表16a)。在第14天，收集血液樣品，並且如方法部分中所描述分析血漿之托法替尼含量。如表16b中可見，迷你豬血漿中之最高托法替尼濃度為約2.71 ng/mL (2710 pg/mL)。

表16a.

	TOF055(0.3*)
成分	%w/w
MCT油	13.00
ST-彈性體10	86.50
檸檬酸托法替尼	0.50
總計	100.00

*0.3%托法替尼對應於0.5%檸檬酸托法替尼(未微粉化)

表16b.

個體編號	**取樣日**	**標稱取樣時間[h]**	**托法替尼濃度[pg/mL]**
PQ2001	14	0	675
	14	1	1050
	14	2	1080
	14	4	1720
	14	8	1320
	14	24	688
PQ2101	14	0	2710
	14	1	2380
	14	2	2480
	14	4	1480
	14	8	916
	14	24	521

實例16. 基於彈性體之調配物之穩定性資料

【0472】 測試基於彈性體之調配物在25℃、40℃及50℃下1至3個月之化學穩定性。如表17b至17g中可見，該等調配物在50℃下化學穩定至少1個月且在25℃及40℃下化學穩定至少3個月。此等結果令人驚訝，因為發現檸檬酸托法替尼與許多賦形劑(諸如酸性或鹼性pH值之表面活性劑、聚合物、極性溶劑及水)不相容。(參見實例3)。舉例而言，PEG軟膏比較調配物(參見實例11及實例12)需要抗氧化劑及醛清除劑來穩定調配物。相反，基於彈性體之調配物不需要此種穩定劑來提供化學穩定性。另外，如方法部分中所描述測試調配物在小瓶之不同部分中的活性劑分佈(產品均質性)。以10 kg規模測試含有0.6%托法替尼及0.5%芬戈莫德之產品批次。在10分鐘最終混合結束時分別自罐頂部、中部及

底部進行取樣。

【0473】 如表17i可見，基於彈性體之調配物呈現托法替尼均質分佈在整個封裝容器中。如表17h中可見，基於彈性體之調配物呈現托法替尼及芬戈莫德均質分佈在整個封裝容器中。此亦示於圖10A至圖10C中。圖10A可見芬戈莫德單獨均質分散在油相中。圖10B芬戈莫德及托法替尼二者均質分散在油相中。圖10C顯示托法替尼及芬戈莫德二者均質分散在最終調配物中。將在油相後自儲槽中部取出之樣品添加至ST彈性體-10中並混合10分鐘。此等實驗證實兩種活性醫藥成分皆均勻分佈在載劑中。

表17a.

	OT1.0016A (0.3)	**OT1.0016A (0.3-m)**	**OT1.0018A (0.3)**	**OT1.0019A (0.3)**	**OT1.0020A (0.3)**	**OT1.0021A (0.3)**	**OT1.0022A (0.3)**
成分	**%w/w**						
檸檬酸托法替尼 **	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ST-彈性體10	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5
MCT油	12	12	6	10	10	8	8
棕櫚酸異丙酯			6	2			
肉豆蔻酸異丙酯					2		
油醇							2
角鯊烷						2	2
異硬脂酸異丙酯						2	
總計	100	100	100	100	100	100	100

*0.3%托法替尼對應於0.5%檸檬酸托法替尼

**未微粉化檸檬酸托法替尼用於此研究

表17b. OT1.0016A (0.3)

	托法替尼含量(% /T=0)	
溫度	1M	3M
25°C	101.3	100.3
40°C	100.3	103.0
50°C	100.7	N/A

表17c. OT1.0018A (0.3)

	托法替尼含量(% /T=0)	
溫度	1M	3M

25℃	102.7	101.3
40℃	103.3	100.3
50℃	102.3	N/A

表17d. OT1.0019A (0.3)

溫度	托法替尼含量(% /T=0)	
	1M	3M
25℃	99.0	100.7
40℃	99.7	100.3
50℃	98.0	N/A

表17e. OT1.0020A (0.3)

溫度	托法替尼含量(% /T=0)	
	1M	3M
25℃	102.0	100.7
40℃	100.7	101.0
50℃	101.0	N/A

表17f. OT1.0021A (0.3)

溫度	托法替尼含量(% /T=0)	
	1M	3M
25℃	101.6	98.4
40℃	100.6	100.3
50℃	101.0	N/A

表17g. OT1.0022A (0.3)

溫度	托法替尼含量(% /T=0)	
	1M	3M
25℃	100.0	100.0
40℃	101.0	99.3
50℃	101.6	N/A

表17h. OT1.0022A (0.3)

樣品	托法替尼，% LC	芬戈莫德，% LC
儲槽頂部	100.6	99.3
儲槽中部	100.5	98.0
儲槽底部	98.5	99.0

表17i. OT1.0021A (0.3)產品均質性

	一式兩份	托法替尼，%LC	%(w/w)
頂部	E1	101.3%	0.30
	E2	102.3%	0.31
	E1	100.9%	0.30

中部	E2	100.3%	0.30
底部	E1	101.1%	0.30
	E2	100.4%	0.30

實例17. 活性劑與不鏽鋼之界面張力

【0474】 製造並觀測不同的基於彈性體之調配物(參見表18a)。特定調配物(OT1.0016A、OT1.0018A及OT1.0019A)顯示活性劑(檸檬酸托法替尼)在不鏽鋼混合槳上有一定程度之積聚，呈現為不鏽鋼槳葉上之白膜(參見圖11，調配物OT1.0016A，微粉化API)。該白膜為含有調配物賦形劑及活性劑晶體之混合物。在該膜中，活性劑晶體之濃度高於調配物其餘部分。

【0475】 其他調配物顯示對不鏽鋼混合槳無或實質上較弱材料黏附(OT1.0021A、OT1.0022A及OT1.0020A)。包含角鯊烷之基於彈性體之調配物在不鏽鋼槳上不存在活性劑積聚。

表18a.

	OT1.0016A (0.3*)	**OT1.0018A (0.3*)**	**OT1.0019A (0.3*)**	**OT1.0020A (0.3*)**	**OT1.0021A (0.3*)**	**OT1.0022A (0.3*)**
成分	**%w/w**					
檸檬酸托法替尼	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ST-彈性體10	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5
MCT油	12	6	10	10	8	8
棕櫚酸異丙酯		6	2			
油醇				2		2
角鯊烷					2	2
異硬脂酸異丙酯					2	
總計	100	100	100	100	100	100
結果						
製程觀測結果	槳葉上有白膜	槳葉上有白膜	槳葉上有白膜	槳葉上有微量白膜	槳葉上無白膜	槳葉上無白膜

*0.3%托法替尼對應於0.5%檸檬酸托法替尼(未微粉化)

表18b.

	總體表面張力(mN/m)	**表面極性(%)**	**檸檬酸托法替尼未微粉化批次TOF0000004 界面張力(mN/m)**	**檸檬酸托法替尼微粉化批次TOF0000004-04 界面張力(mN/m)**

不鏽鋼	38.76	21.52	1.62	2.50
OT1.0016P	28.61	28.43	1.88	2.72
OT1.0021P	29.66	31.20	1.45	2.17
OT1.0022P	30.01	32.71	1.29	1.95

【0476】　進行表面張力研究，以極性及色散分量表徵活性劑樣品、各種油及特定調配物之表面能。使用Washburn方法測定接觸角，且使用Fowkes理論計算表面能。

【0477】　測試了兩個檸檬酸托法替尼樣品：未微粉化檸檬酸托法替尼及微粉化檸檬酸托法替尼。對若干油及以下調配物進行表面張力量測：OT1.0016P (基於彈性體-MCT油之調配物)、OT1.0021P (基於彈性體之調配物，包含MCT油、角鯊烷及異硬脂酸異丙酯之組合)及OT1.0022P (基於彈性體之調配物，包含MCT油、角鯊烷及油醇之組合)。如表18b中可見，兩個檸檬酸托法替尼樣品與不鏽鋼之間的界面張力皆低於與OT1.0016P之界面張力。因此，不受任何理論束縛，界面張力之此差異可解釋在調配物OT1.0016P而非在調配物OT1.0021P及OT1.0022P (其中與檸檬酸托法替尼樣品之界面張力低於不鏽鋼)下觀測到活性劑黏至不鏽鋼。

【0478】　因而，結果指示油醇、異硬脂酸異丙酯及角鯊烷可幫助降低與檸檬酸托法替尼樣品之界面張力並降低對不鏽鋼之黏性/黏附性。不受任何理論束縛，可能彼等油提高油混合物之總體表面張力，並使其(在油醇及異硬脂酸異丙酯情況下)具有更大極性，從而使總體表面能及表面極性更接近於檸檬酸托法替尼樣品。因此，令人驚訝地發現，向基於彈性體/MCT油之調配物中添加少量某些油能夠調節托法替尼對於不鏽鋼之表面張力性質，達至可有效地減少或抑制黏至金屬表面。

【0479】　製造若干製劑並量測。儘管觀測到不同的微粉化製劑之界面張力值有變化，但活性劑與包括角鯊烷及異硬脂酸異丙酯之組合物之間的界面張力始

終低於活性劑與不鏽鋼之間的界面張力。同樣，在不存在角鯊烷及異硬脂酸異丙酯時，活性劑與組合物之間的界面張力始終高於活性劑與不鏽鋼之間的界面張力。上文以說明方式呈現該等製劑及其量測之一。

實例18. 含減少量之彈性體的替代調配物

【0480】 如表19中所示來製備包含減少量之彈性體組分而無活性劑的調配物。

表19.

	OT2.0002P	OT2.0003P	OT2.0004P	OT2.0005P	OT2.0007P
ST-彈性體10	15	15.5	17	17	17
MCT油	36	36	36	20	20
棕櫚酸異丙酯	21	21	21	7	7
肉豆蔻酸異丙酯				15	10
山萮酸甘油酯	16	16	14	16	16
異壬酸鯨蠟硬脂醇酯	10	10	10		
氫化蓖麻油	2	1.5	2	2	2
環甲矽酮				13	13
油醇				10	5
白礦油					10
總計	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**

實例19. 替代基於油凝膠之載劑及活性調配物

【0481】 如表20中所示來製備包含基於油凝膠之載劑且含或不含托法替尼之調配物。在一或多個實施例中，表20中所說明之調配物係在添加0.01%芬戈莫德之情況下製備。

表20.

	OT3.0001P	OT3.0002P	OT3.0004P	OT3.0005A (0.3)
檸檬酸托法替尼*	0	0	0	0.5
鹽酸芬戈莫德**				
MCT油(Migliol 812N)	30	20	20	19.5
棕櫚酸異丙酯(Crodamol IPP)				5
肉豆蔻酸異丙酯(Crodamol IPM)		10	5	

山萮酸甘油酯(Compritol 888)	16	16	16	16
氫化蓖麻油(Kaliwax HCO)	2	2	2	2
環甲矽酮(ST-環甲矽酮5NF)	22	13	13	13
油醇(Kallicream OA)				
白礦油(Blandol)	23	32	37	37
玉米澱粉 (Amidon De Mais Extra Blank)	7	7	7	7
總計	**100**	**100**	**100**	**100**

*0.3%托法替尼對應於0.5%檸檬酸托法替尼

**0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

實例20. 替代基於乳液之載劑調配物

【0482】 如表21a至表21d中所示來製備包含基於乳液之載劑而不含活性劑之調配物。

表21a.

	CR1.0006P	**CR1.0009P**	**CR1.0010P**	**CR1.0011P**	**CR1.0012P**
Gelot 64	5	5	5	5	5
黃原膠	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
鯨蠟醇	2	2	2	2	2
MCT油	6	6	6	6	6
白礦油	10	10	10	10	10
對羥苯甲酸丙酯	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
對羥苯甲酸甲酯	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
水	76.4	71.4	66.4		
甘油		5	5	5	5
二乙二醇單乙醚			5	5	
乙酸緩衝液15 mM				66.4	71.4
總計	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**

表21b.

	CR1.0013P	**CR1.0014P**	**CR1.0020P**	**CR1.0021P**	**CR1.0022P**	**CR1.0023P**
Gelot 64	5	5	5	5	5	5
黃原膠	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
鯨蠟醇	2	2	2	2	2	2
MCT油	6	6	6	6	6	6

白礦油	10	10	10	10	10	10
對羥苯甲酸丙酯	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
對羥苯甲酸甲酯	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
水	66.4		68.9			
甘油	5	5	5	5	5	5
二乙二醇單乙醚					5	
丙二醇	5	5				5
乙酸緩衝液15 mM		66.4		68.9	63.9	63.9
環糊精(1% ß + 1.5% HP-Y)			2.5	2.5	2.5	2.5
總計	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**

表21c.

	CR2.0006P	**CR2.0009P**	**CR2.0012P**	**CR2.00113P**	**CR2.0014P**	**CR2.0015P**	**CR2.0016P**
Brij S2	3	3	3	3	3	3	3
Brij S721	2	2	2	2	2	2	2
硬脂醇	1	1	1	1	1	1	1
硬脂酸	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
棕櫚酸異丙酯	5	5	5	5	5	5	5
Arlamol PS11E	4	4	4	4	4	4	4
二甲矽酮350 cst	1	1	1	1	1	1	1
對羥苯甲酸丙酯	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
對羥苯甲酸甲酯	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
水	72.2	77.2	72.2		74.7		
甘油	5	5	5	5	5	5	5
二乙二醇單乙醚			5			5	
丙二醇	5						5
環糊精(1% ß + 1.5% HP-Y)					2.5	2.5	2.5
乙酸緩衝液15 mM				77.2		69.7	69.7
總計	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**

表21d.

	TG1.0003P	TG1.0004P	TG1.0005P	TG1.0006P	TG1.0007P	TG1.0008P	TG1.0009P
辛基十二醇	1	1	1	1	1	1	1
棕櫚酸異丙酯	4	4	4	4	4	4	4
MCT油(Migliol 812)	5	5	5	5	5	5	5
蜂蠟	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
油酸去水山梨醇酯	4	4	4	4	4	4	4
Cithrol DPHS	1	1	1	1	1	1	1
Sepineo P600	4	4	4	4	4	4	4
苯氧基乙醇	1	1	1	1	1	1	1
對羥苯甲酸丙酯	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
對羥苯甲酸甲酯	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
水	74.2	69.2	69.2				
甘油	5	5	5	5	5	5	5
二乙二醇單乙醚		5		5		5	
丙二醇			5		5		5
環糊精(1% ß + 1.5% HP-Ɣ)						2.5	2.5
乙酸緩衝液15 mM				69.2	69.2	66.7	66.7
總計	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**

實例21. 包含MCT油及其他潤膚劑以及微粉化檸檬酸托法替尼之基於彈性體之調配物的微觀評估。

【0483】 製備包含微粉化檸檬酸托法替尼之基於彈性體之調配物(表22)並且在顯微鏡下檢查。如圖12中可見，未觀測到聚集或觀測到低聚集。大部分托法替尼粒子(>95%)之直徑小於25 μm。此結果令人驚訝，因為減小粒徑往往導致凡得瓦相互作用及粒子之間的靜電吸引增加，從而導致粒子聚集。因此，通常認為微粉化粒子傾向於聚集，從而損害由微粉化獲得之表面積增加。此實驗之結果顯示可調配含微粉化檸檬酸托法替尼之基於彈性體之調配物而無顯著活性劑聚集。

表22.

	OT1.0031A (1.2-m)**
成分	**%w/w**
檸檬酸托法替尼	2
托法替尼游離鹼	
ST-彈性體10	86
MCT油	8
角鯊烷	2
異硬脂酸異丙酯	2
總計	100

**1.2%托法替尼對應於2%檸檬酸托法替尼

m=微粉化

實例22. 用於測試含不同濃度之活性劑的基於彈性體之調配物的活體內牛皮癬動物模型

【0484】 根據方法部分中所闡述之方案，對不同的調配物(表23)在牛皮癬動物模型中之效應進行研究。該研究尤其解決了不同的活性劑濃度對牛皮癬動物模型之各種參數的影響。在活體內牛皮癬動物模型中測試不同托法替尼濃度之含MCT油、異硬脂酸異丙酯及角鯊烷之基於彈性體之調配物，並且與三個對照

組比較：(i)基於PEG軟膏之調配物；(ii)卡泊三醇市售軟膏(Daivonex)；及(iii)卡泊三醇+二丙酸倍他米松市售軟膏(Daivobet)。

表23.

	安慰劑	OT1.0021			PEG軟膏2%	Daivonex	Daivobet	未誘發
		TOF-0.3%*	TOF-0.6%*	TOF-1.2%*				
成分	%w/w							
檸檬酸托法替尼	0	0.5	1	2	-			
托法替尼游離鹼	-	-	-	-	2			
ST-彈性體10	88	87.5	87	86	-			
MCT油	8	8	8	8	-			
角鯊烷	2	2	2	2	-			
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2	-			
PEG 400	-	-	-	-	30			
PEG 3350	-	-	-	-	30			
丙二醇	-	-	-	-	18			
甘油	-	-	-	-	17.9			
油醇	-	-	-	-	2			
BHA	-	-	-	-	0.1			
總計	100	100	100	100	100			
PASI (平均值)	11	10.4	7.6	3.4	2.1	1.3	0.3	0
標準偏差	0.5	0.7	1.3	0.5	0.4	0.7	0.5	0
體重平均值)D14 (g)	17	16.8	16.4	17.3	17.0	15.0	14.7	19.5
標準偏差	1.4	0.9	0.6	1.2	1.5	0.9	0.8	0.8
體重差異平均值)D14-D1 (g)	-0.2	-0.2	-0.6	0.3	-0.1	-2	-2.8	2
標準偏差	0.8	0.6	0.8	0.7	0.6	0.7	0.6	0.6

*0.3%托法替尼對應於0.5%檸檬酸托法替尼

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

*1.2%托法替尼對應於2%檸檬酸托法替尼

【0485】 在第7天至第14天之治療時段期間進行量測：自第7天至第14天觀測到PASI評分漸進性降低(未顯示)，且結果自第14天起呈現。如圖13A及13B可見，基於彈性體之調配物在降低牛皮癬指數(PASI)方面有效。觀測到托法替尼基於彈性體之調配物的劑量反應，在1.2%濃度下達成較高效力。1.2%托法替尼

基於彈性體之調配物的PASI評分與2.0% PEG軟膏類似。用基於彈性體之調配物處理之動物的PASI高於用Daivonex或Daivobet處理之動物的指數。然而，如圖13C中可見，Daivonex及Daivobet處理與托法替尼處理相比使第14天之動物體重與第一天相比有所降低，此指示托法替尼處理被良好耐受。另外，如圖13B中可見，對用Daivobet處理之小鼠觀測到皮膚變薄，此為局部施用之類固醇的已知副作用。

實例23. 包含不同油的基於彈性體之調配物的皮膚滲透研究

【0486】 根據方法部分中所闡述之方案，對不同的調配物(表24a至表24c)對皮膚滲透之影響進行研究。該研究尤其檢查了不同的油對皮膚滲透的影響。如表24a至表24c及圖14A至圖14B中可見，添加角鯊烷及/或異硬脂酸異丙酯改良了檸檬酸托法替尼遞送至真皮及表皮中，並改良了皮膚與全身遞送比率。

表24a.

		TOF059	**TOF061**	**TOF063**	**TOF082**	**TOF083**	**TOF074**
		12% MCT	**12% IPP**	**12%礦物油**	**12%角鯊烷**	**12% IPIS**	**8% MCT、2%角鯊烷、2% IPIS**
		0.6m*					
成分		**%w/w**					
檸檬酸托法替尼		1	1	1	1	1	1
ST-彈性體10		87	87	87	87	87	87
MCT油		12					8
棕櫚酸異丙酯			12				
礦物油				12			
角鯊烷					12		2
異硬脂酸異丙酯						12	2
總計		100	100	100	100	100	100
結果							
回收量 µg/cm²	**表皮**	2.13	2.99	3.04	3.73	4.96	2.11
	真皮	0.34	0.31	0.50	0.59	0.76	0.21
	受體體液	0.019	0.013	0.009	0.016	0.034	0.006
回收量佔	**表皮**	3.39	4.76	4.98	6.54	8.50	3.60

施用劑量%	真皮	0.53	0.52	0.80	0.97	1.27	0.34
	受體體液	0.02	0.02	0.02	0.03	0.07	0.02

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

m=微粉化API

表24b.

		BP190133.0017	TOF074(0.6)*
ST-彈性體10		87.4	87
MCT油		8	8
角鯊烷		2	2
IPIS		2	2
托法替尼游離鹼		0.6	
檸檬酸托法替尼			1.0
總計		100	100
結果			
回收量μg/cm²	**表皮**	4.21	2.11
	真皮	0.35	0.21
	受體體液	0.009	0.006
回收量佔施用劑量%	**表皮**	7.34	3.60
	真皮	0.61	0.34
	受體體液	0.03	0.02

* -調配物TOF074(0.6)等效於含1.0%檸檬酸托法替尼(對應於0.6%托法替尼)之調配物021A

表24c.

		表皮量(ng)		真皮量(ng)		受體體液量(ng)	皮膚與全身遞送比率(表皮+真皮對比受體體液)	
調配物		平均值	標準偏差	平均值	標準偏差	平均值	平均值	標準偏差
TOF083	12% IPIS	2976.00	1009.79	452.60	217.25	23.17	147.98	50.41
TOF082	12%角鯊烷	2240.33	949.28	350.83	201.69	20.23	128.09	44.30
TOF063	12%礦物油	1825.33	848.57	300.87	241.11	15.79	134.65	60.14
TOF061	12% IPP	1672.00	997.74	185.20	43.27	9.12	203.64	110.28
TOF074	8% MCT, 2% Sq, 2% IPIS	1290.20	469.55	123.20	17.01	4.09	345.57	118.84
TOF059	12% MCT	1280.17	721.77	205.83	80.70	13.08	113.61	57.28

實例24. 基於檸檬酸托法替尼之調配物及基於游離鹼托法替尼之等效調配物的

皮膚滲透研究

【0487】 根據方法部分中所闡述之方案，比較包含檸檬酸托法替尼或游離鹼托法替尼之調配物的皮膚滲透。

【0488】 如表25中可見，與包含檸檬酸托法替尼之調配物相比，包含游離鹼托法替尼之調配物導致活性劑更大程度地滲透至表皮中。

表25.

		BP190133.0017	**TOF074(0.6)***
ST-彈性體10		87.4	87
MCT油		8	8
角鯊烷		2	2
IPIS		2	2
托法替尼游離鹼		0.6	
檸檬酸托法替尼			1.0
總計		100	100
結果			
回收量μg/cm²	**表皮**	4.21	2.11
	真皮	0.35	0.21
	受體體液	0.009	0.006
回收量佔施用劑量%	**表皮**	7.34	3.60
	真皮	0.61	0.34
	受體體液	0.03	0.02

* -調配物TOF074(0.6)等效於含1.0%檸檬酸托法替尼(對應於0.6%托法替尼)之調配物021A

實例25. 測試包含不同潤膚劑之基於彈性體之調配物的物理性質

【0489】 根據方法部分中所闡述之方案，對不同的調配物(表26)對物理性質之影響進行研究。該研究尤其檢查了不同的油對調配物之物理性質的影響。根據實驗方法M部分A量測黏度。

【0490】 包括MCT油、棕櫚酸異丙酯、礦物油、角鯊烷或異硬脂酸異丙酯之調配物產生透明凝膠，無球狀化效應。油醇或大豆油與彈性體不太相容，導致

形成半透明可流動半固體調配物。低黏度及/或可流動調配物就懸浮藥物而言不太理想，此係由於藥物聚集及或沈降之風險可能較高。另外，半透明外觀為多相系統之指示，且可為預測潛在相分離之指標。因而，在一或多個實施例中，本文中所提供之調配物包含MCT油、棕櫚酸異丙酯、礦物油、角鯊烷、異硬脂酸異丙酯或其中兩者或更多者之混合物。在一些實施例中，不飽和脂肪醇(如油醇)以低量存在，例如約0.1%至5%、或約0.1%至2%、或小於約1%、或小於約0.4%。在一些實施例中，高度不飽和植物油(如大豆油)以低量存在，例如約0.1%至5%、或約0.1%至2%、或小於約1%、或小於約0.4%。在一或多個實施例中，本文中所提供之調配物不含或實質上不含油醇及/或大豆油。

表26.

	OT1.0016P	**OT1.00IPP**	**OT1.00OA**	**OT1.00MO**	**OT1.00SO**	**OT1.00SQ**	**OT1.00IPIS**
成分	%w/w						
ST-彈性體10	88	88	88	88	88	88	88
MCT油	12						
棕櫚酸異丙酯		12					
油醇			12				
礦物油				12			
大豆油					12		
角鯊烷						12	
異硬脂酸異丙酯							12
總計	100	100	100	100	100	100	100
結果							
玻璃瓶中之視覺外觀	**TP凝膠**	**TP凝膠**	**TL可流動半固體**	**TP凝膠**	**TL可流動半固體**	**TP凝膠**	**TP凝膠**
球狀化	否	否	否	否	否	否	否

TP =透明；TL =半透明

實例26. 測試包含不同濃度之MCT油及其他潤膚劑之組合的基於彈性體之調配物的物理性質

【0491】 根據方法部分中所闡述之方案，對不同的調配物(表27)對物理性質之影響進行研究。該研究尤其檢查了不同濃度的油組合對調配物之物理性質的

影響。油級分及彈性體之量變化，而此實驗中油之間的比率保持恆定，亦即，比率MCT油:角鯊烷:IPIS在所有測試調配物中保持4:1:1。測試包含約82%至約94%彈性體之調配物。包含約85%至約91% ST-彈性體之調配物產生透明凝膠，且未展現球狀化效應。包含少於約85% ST-彈性體之調配物產生可流動半固體，無球狀化效應。包含超過約91% ST-彈性體之調配物產生透明凝膠，後者展現球狀化效應。包含90% ST-彈性體、MCT油(6.67%)、角鯊烷(1.67%)及異硬脂酸異丙酯(1.67%)之調配物產生無球化效應之透明凝膠(表27)，而包含90% ST-彈性體與10% MCT油之調配物產生有球狀化效應之透明凝膠。因而，不受任何理論束縛，可表明角鯊烷及異硬脂酸異丙酯可輔助擴大可使用之彈性體之範圍，且仍產生可接受之調配物，亦即，無球狀化效應之透明凝膠調配物。在一或多個實施例中，本文中所提供之調配物包含以重量計約85%至約91% ST-彈性體。舉例而言，以重量計約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%或約91%之ST-彈性體。

表27.

	085(0) - 200108S	078(0) - 200108S	079(0) - 200108S	071(0) - 200105S	072(0) - 200105S	073(0) - 200105S	**074(0) - 200105S**	075(0) - 200105S	076(0) - 200105S	077(0) - 200105S	080(0) - 200108S	081(0) - 200108S	084(0) - 200108S
成分	%w/w												
ST-彈性體10	94.0	93.0	92.0	91.0	90.0	89.0	**88.0**	87.0	86.0	85.0	84.0	83.0	82.0
MCT油	4.0	4.67	5.33	6.0	6.67	7.33	**8.0**	8.67	9.33	10.0	10.67	11.33	12.0
角鯊烷	1.0	1.17	1.33	1.5	1.67	1.83	**2.0**	2.17	2.33	2.5	2.67	2.83	3.0
異硬脂酸異丙酯	1.0	1.17	1.33	1.5	1.67	1.83	**2.0**	2.17	2.33	2.5	2.67	2.83	3.0
總計	100	100	100	100	100	100	**100**	100	100	100	100	100	100
ST-彈性體:油比率	94:6	93:7	92:8	91:9	90:10	89:11	**88:8**	87:13	86:14	85:15	84:16	83:17	82:18
結果													
玻璃瓶中之視覺外觀	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠	TP凝膠	TP可流動半固體	TP可流動半固體	TL可流動半固體
球狀化	球狀化	球狀化	球狀化	無球狀化	無球狀化	無球狀化	無球狀化	無球狀化	無球狀化	無球狀化	無球狀化	無球狀化	無球狀化

TP =透明；TL =半透明

實例27. 含替代彈性體之調配物

【0492】 根據方法部分中所闡述之方案，對不同的調配物(表28)對不同的物理參數之影響進行研究。該研究尤其檢查了不同的彈性體對調配物之物理性質的影響。如表28中可見，所有測試調配物皆產生凝膠。應注意，所有凝膠皆為白色且不透明，因為活性劑均質分散在調配物內。在一或多個實施例中，本文中所提供之調配物包含ST-彈性體10、ST-彈性體1148、Gransil DMG-6、Gransil DM-5彈性體或其混合物。

表28.

	OT1.0030A (0.6*m) 086(0.6)-200109S	**OT1.00ELA (0.6*m) 102(0.6)-200206S**	**OT1.0030ELB (0.6*m) 103(0.6)-200206S**	**OT1.0030ELC (0.6*m) 092(0.6)-200115S**
成分	%w/w			
檸檬酸托法替尼	1	1	1	1
ST-彈性體10	87			
ST-彈性體1148		87		
Gransil DMG-6			87	
Gransil DM-5彈性體				87
角鯊烷	2	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2
MCT油	8	8	8	8
總計	100	100	100	100
結果				
玻璃瓶中之視覺外觀	白色凝膠	白色凝膠	白色凝膠	白色凝膠
物理穩定性3M 40C	API晶體均質分佈	API晶體均質分佈	API晶體均質分佈	API晶體均質分佈

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

m=微粉化API

實例28. 含表面活性劑之基於彈性體之調配物

【0493】 根據方法部分中所闡述之方案，對調配物(表29)之化學及物理參數

進行研究。該研究尤其檢查了添加表面活性劑對調配物之化學及物理性質的影響。如表29中可見，包含表面活性劑之基於彈性體之檸檬酸托法替尼調配物產生在40℃下3個月之後化學穩定的白色凝膠。在一或多個實施例中，本文中所提供之調配物包含表面活性劑。在一或多個實施例中，本文中所提供之調配物包含在40℃下3個月之後化學穩定的表面活性劑。

表29.

	OT1.00GMS (0.6*m)
成分	**%w/w**
檸檬酸托法替尼	1
ST-彈性體10	86
單硬脂酸甘油酯	1
角鯊烷	2
IPIS	2
MCT油	8
總計	100
結果	
玻璃瓶中之視覺外觀	白色凝膠
在40℃下3個月之後的化學穩定性(托法替尼分析，%/T0)	102.9

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

m=微粉化API

實例29. 基於彈性體之調配物

【0494】 根據方法部分中所闡述之方案評估呈可發泡調配物形式之基於彈性體之調配物(表30)的各種泡沫性質。如表30中可見，向此等無表面活性劑及或飽和脂肪醇/飽和脂肪酸之基於彈性體之調配物中添加推進劑產生不良泡沫。關於添加例如HLB低於7之非離子表面活性劑及飽和脂肪醇之可發泡組合物的說明，參見實例1。

表30.

	0T1.0025A (0.6*m)	OT1.L1 (0.6*m)	OT1.0030A (0.6*m)
成分	%w/w		
檸檬酸托法替尼	1	1	1
ST-彈性體10	87	87	87
角鯊烷			2
異硬脂酸異丙酯			2
MCT油	12	6	8
油醇		6	
總計	100	100	100
AP-70 (丁烷、異丁烷、丙烷混合物)	14	14	14
結果			
泡沫品質	不良	不良	不良

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

m=微粉化API

實例30. 具有不同活性劑組合之基於彈性體之調配物

【0495】 根據方法部分中所闡述之方案，對不同的調配物(表31)對不同的物理參數之影響進行研究。該研究尤其檢查了不同的活性劑組合對調配物之物理性質的影響。如表31中可見，由於多西環素為黃色，包含檸檬酸托法替尼與鹽酸多西環素之組合的基於彈性體之調配物產生黃色凝膠。包含檸檬酸托法替尼及菸鹼醯胺之基於彈性體之調配物產生白色凝膠。然而，此調配物中可見菸鹼醯胺粒子，因為此活性成分未微粉化。在一或多個實施例中，如本文中所提供之基於彈性體之調配物包含兩種或更多種活性劑之組合。在一或多個實施例中，本文中所描述之組合物適合包括不溶性活性劑。在一或多個實施例中，不溶性或懸浮之活性劑經微粉化。

表31.

	OT1.00TOMH (0.6m*)	OT1.00TOTA (0.6m*)	OT1.00TOMF (0.6m*)	OT1.00TONA (0.6m*)
成分	%w/w			

檸檬酸托法替尼	**1**	**1**	**1**	**1**
鹽酸多西環素**	3.5			
丙酮曲安西龍		0.1		
糠酸莫美他松			0.05	
菸鹼醯胺				10
ST-彈性體10	84.5	86.9	86.95	77
角鯊烷	2	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2
MCT油	8	8	8	8
總計	100	100	100	100
結果				
外觀	黃色凝膠	白色凝膠	白色凝膠	肉眼可見具有NCA (未微粉化)粒子之白色凝膠

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

**藉由鹽酸多西環素之效力調節調配物中鹽酸多西環素之量。

m=微粉化API

實例31. 基於ST彈性體10、MCT油、角鯊烯及IPIS之調配物中托法替尼之溶解度

【0496】 根據方法部分中所闡述之方案，測試無二甲矽酮交聯聚合物之基於OT1.0021之調配物中檸檬酸托法替尼之溶解度(亦即，ST-彈性體10被環甲矽酮替代(參見以下表32))。此測試提供調配物OT1.0021中檸檬酸托法替尼之溶解度的估計值。結果指示調配物P中檸檬酸托法替尼之溶解度低於偵測極限(<0.01 ppm)。因而，估計檸檬酸托法替尼不可溶且呈調配物0T1.0021中之分散固體粒子形式存在。在一或多個實施例中，基於彈性體之調配物包含不可溶活性劑。在一或多個實施例中，基於彈性體之調配物包含懸浮活性劑。

表32.

	FP(0.6*m)
成分	**%w/w**
檸檬酸托法替尼	1.0

環甲矽酮	87
MCT油	8
角鯊烷	2
異硬脂酸異丙酯	2
總計	100

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

m=微粉化API

實例32. 水活性

【0497】 根據USP<1112>中所闡述之方案量測調配物OT1.0021在1.2%托法替尼及對相應安慰劑之水活性(參見以下表33)。發現活性劑及安慰劑調配物中水活性皆較低。

表33.

	OT1.0021(1.2*m)	**OT1.0021(0.0)**
成分	**%w/w**	
檸檬酸托法替尼	2.0	0.0
ST-彈性體10	86	88
MCT油	8	8
角鯊烷	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2
總計	100	100
水活性	0.23	0.28

*1.2%托法替尼對應於2%檸檬酸托法替尼

m=微粉化API

實例33. 包含(部分或完全)溶解之托法替尼的調配物

【0498】 製備包含呈溶解狀態(部分或完全)之檸檬酸托法替尼的調配物。包含20% DMSO之調配物產生相分離。包含10% DMSO之調配物產生幾乎透明(亦即，托法替尼可溶於調配物中)之凝膠。包含丙二醇之調配物產生白色凝膠(亦即，托法替尼之一部分可溶於調配物中，而不溶性部分導致白色外觀)。在一或多個實施例中，活性劑可溶於調配物中。在一或多個實施例中，活性劑部分可

溶於調配物中。在一或多個實施例中，活性劑不可溶於調配物中。

【0499】　在一些實施例中，提供托法替尼具有一定溶解度之調配物。在一些實施例中，托法替尼鹽溶解於DMSO或另一已知托法替尼鹽溶劑中。在一些實施例中，以組合物之重量計，DMSO為約5%至約15%，例如約55、約7.5%、約10%、約12.5%或約15%。

表34.

	FR1(0.6*m)	**FR2(0.6*m)**	**FR3(0.6*m)**
成分		%w/w	
檸檬酸托法替尼	1.0	1.0	1.0
ST-彈性體10	77	67	77
MCT油	8	8	8
角鯊烷	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2
二甲亞碸	10	20	
丙二醇			10
總計	100	100	100
結果			
視覺外觀	TP凝膠	相分離	白色凝膠

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

m=微粉化API

TP =透明；TL =半透明

實例34. 包含替代潤膚劑之基於彈性體之調配物

【0500】　根據方法部分中所闡述之方案評估基於彈性體之調配物(表35)的額外潤膚劑。製備PPG 15硬脂醚基於彈性體之調配物，且產生白色黏性液體。

表35.

	OT1.00PPG (0.6-m*)

成分	
檸檬酸托法替尼*	1
ST-彈性體10	87
PPG 15硬脂醚	12
總計	100
結果	
視覺外觀	白色液體

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

m=微粉化API

實例35. 包含膠化油之調配物

【0501】 製備具有不同的油組合的基於Versagel之調配物，並評估其視覺外觀。如表36中可見，包含versagel與MCT油、角鯊烷及異硬脂酸異丙酯之組合或與環甲矽酮之組合的調配物產生白色凝膠。包含99% versagel及1%活性劑之調配物產生白色凝膠。在一或多個實施例中，本文中所提供之調配物包含膠化礦物油。在一或多個實施例中，本文中所提供之調配物包含versagel。

表36.

	OT1.00VG (0.6-m*)	**OT1.00VMSI (0.6-m*)**	**OT1.00VC (0.6-m*)**	**OT1.00VCSI (0.6-m*)**
成分	**%w/w**			
檸檬酸托法替尼	1	1	1	1
Versagel	99	87	87	87
MCT油		8		
環甲矽酮			12	8
角鯊烷		2		2
異硬脂酸異丙酯		2		2
總計	100	100	100	100
結果				
視覺外觀	白色凝膠	白色凝膠	白色凝膠	

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

m=微粉化API

實例36. 含不同活性劑(無托法替尼)之基於彈性體之調配物

【0502】 製備包含不同活性劑之基於彈性體之調配物，並評估其視覺外觀。如表37中可見，包含鹽酸米諾環素之基於彈性體之調配物產生黃色凝膠(由於活性劑之顏色)。包含阿達巴林之基於彈性體之調配物產生白色凝膠。包含鹽酸多西環素之基於彈性體之調配物產生黃色凝膠(由於活性劑之顏色)。包含未微粉化菸鹼醯胺之基於彈性體之調配物產生具有可見菸鹼醯胺粒子之凝膠。在一或多個實施例中，本文中所提供之調配物包含含有鹽酸米諾環素之基於彈性體之調配物。在一或多個實施例中，本文中所提供之調配物包含含有阿達巴林之基於彈性體之調配物。在一或多個實施例中，本文中所提供之調配物包含含有鹽酸多西環素之基於彈性體之調配物。在一或多個實施例中，活性劑被微粉化。在一些實施例中，其提供為奈米粒子。

表37.

	OT1.00MC	**OT1.00AD**	**OT1.00DOX**	**OT1.00NA**
成分	**%w/w**			
鹽酸米諾環素*	4			
阿達巴林		0.3		
鹽酸多西環素**			3.5	
菸鹼醯胺				10
ST-彈性體10	84	87.7	84.5	78
角鯊烷	2	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2
MCT油	8	8	8	8
總計	100	100	100	100
結果				
外觀	黃色凝膠	淺白色凝膠	黃色凝膠	具有可見API粒子之凝膠

*藉由鹽酸米諾環素之效力調節調配物中鹽酸米諾環素之量。

*藉由鹽酸多西環素之效力調節調配物中鹽酸多西環素之量。

實例37. 含托法替尼及芬戈莫德之基於彈性體之調配物的化學穩定性

【0503】 根據方法部分中所闡述之方案，對含有0.6%托法替尼(1%檸檬酸托法替尼)及0.01%鹽酸芬戈莫德之調配物(表38)的化學穩定性進行研究。在研究開始時，調配物為物理穩定的且展現晶體之均質分佈，並且未觀測到聚集物。如表38中可見，發現基於彈性體之檸檬酸托法替尼與鹽酸芬戈莫德組合調配物在5℃及高達50℃下化學穩定長達2個月。觀測到鹽酸芬戈莫德在5℃、40℃及50℃下為穩定的。儘管在40℃下在初始時間點及3週時未測定托法替尼之化學穩定性，但在5℃及50℃下三週時進行之量測表明其為穩定的。鑑於在25℃及40℃下1至3個月時觀測到托法替尼調配物之化學穩定性，進一步支持此結果(參見實例16表17f OT1.0.021A(0.3))。在一或多個實施例中，本文中所提供之包含托法替尼(例如檸檬酸托法替尼)及芬戈莫德(例如鹽酸芬戈莫德)之調配物為相容的。在一或多個實施例中，包含檸檬酸托法替尼及鹽酸芬戈莫德之調配物例如在5℃、40℃或50℃下3週之後為化學穩定的。在一或多個實施例中，調配物例如在5℃、40℃或50℃下2個月之後為物理穩定的。

表38.

成分	% w/w
檸檬酸托法替尼	1.0
鹽酸芬戈莫德	0.01
ST彈性體-10	86.99
MCT油	8.0
IPIS	2.0
角鯊烯	2.0
總計	100

結果：	初始	3週，5℃	3週，40℃	3週，50℃	2個月，40℃	2個月，50℃
芬戈莫德分析，% LC	99.9	100.3	99.9	94.1	97.2	95.0
托法替尼分析，	未測試	99.3	未測試	99.1	99.2	98.6

% LC						

實例38. 活體內異位性皮炎動物模型研究

【0504】 進行研究以便根據實驗方法C中所闡述之方案在異位性皮炎動物模型中評估含有不同濃度之鹽酸芬戈莫德的基於彈性體之調配物。將含有鹽酸芬戈莫德之調配物與作為陰性對照之安慰劑調配物相比較。表39中呈現所評估之調配物。該研究中所評估之治療呈現於表39a中，且該研究中之評估結果提供於表39b中，並且示於圖17中。

【0505】 該研究中所評估之研究結果呈現於表39c中。根據表39b，用0.001% w/w及0.01% w/w化合物處理導致體重增加，而在利用0.1% w/w及1% w/w化合物之處理組中，體重較低並且與安慰劑組類似。此體重下降顯示0.1% w/w及1% w/w不被良好耐受。另外，與安慰劑組相比，所有芬戈莫德組皆降低AD指數。觀測劑量效應關係。處理6天之後，所有芬戈莫德組之AD指數仍處於下降趨勢。與0.001%組相比，0.01%組更快開始作用。單獨鹽酸芬戈莫德在0.01%下似乎有效，並且將濃度增至0.1%不能在異位性皮炎中提供額外益處。與第二活性劑組合時，儘管鹽酸芬戈莫德濃度增至0.01%以上，但仍可允許第二活性劑(例如托法替尼)之濃度再降低。另一方面，存在第二活性劑(例如檸檬酸托法替尼)可有助於進一步減少鹽酸芬戈莫德。自效益/風險比觀點來看，當單獨用於治療人類個體之AD時，在0.01%濃度區域內之劑量似乎為建立檸檬酸芬戈莫德之適當劑量的良好起點。最佳濃度範圍可能會有所不同，且在用於組合產品中可減少。不受任何理論束縛，載劑與兩種活性成分之間的協同效應可允許各活性劑分別在治療或緩解病症時具有較低劑量及或較高效力。在一或多個實施例中，當與例如約0.6%檸檬酸托法替尼組合時，鹽酸芬戈莫德濃度可低於0.01%。在一或多個實施例中，可藉由將其與鹽酸芬戈莫德組合來降低檸檬酸托法替尼濃度，例如，當與約0.01%之鹽酸芬戈莫德組合時，檸檬酸托法替尼之1.2%濃度

可降至0.6%。在一或多個實施例中，當與約0.01%以上，例如0.02%、0.03%、0.04%或0.05%之較高量之鹽酸芬戈莫德組合時，檸檬酸托法替尼可降至0.6%以下，諸如達至0.5%、0.4%或0.3%。注意，就此而言，除最高量1%以外測試之所有芬戈莫德量均未導致體重損失(參見表39b)。

表39.

成分	**FMX114 (0/0)**	**FMX114 (0/0.001)**	**FMX114 (0/0.01)**	**FMX114 (0/0.1)**	**FMX114 (0/1.0)**
	% w/w				
鹽酸芬戈莫德*	0.0	0.00112	0.0112	0.112	1.12
MCT油	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
角鯊烯	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
異硬脂酸異丙酯(IPIS)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
ST彈性體-10	88.0	87.99888	87.9888	87.888	86.88
總計	**100.0**	**100.0**	**100.0**	**100.0**	**100.0**

表39a.

	處理組	調配物
1	陰性對照(誘發，安慰劑處理)	**FMX114 (0/0)**
2	芬戈莫德0.001%	**FMX114 (0/0.001)**
3	芬戈莫德0.01%	**FMX114 (0/0.01)**
4	芬戈莫德0.1%	**FMX114 (0/0.1)**
5	芬戈莫德1%	**FMX114 (0/1.0)**

表39b.

處理組	體重D39 (g)	體重變化 d39 - d32	AD指數(ADI) D39
安慰劑	19.46	-0.60	11.25
0.001%芬戈莫德	21.08	+1.07	5.50
0.01%芬戈莫德	21.14	+1.30	5.50
0.1%芬戈莫德	19.74	+0.68	4.25
1%芬戈莫德	18.76	-0.61	5.00

(-) 體重損失　(+)體重增加

實例39. 包含膠化油之調配物之皮膚滲透研究

【0506】　根據方法部分中所闡述之方案，對調配物(表40)之皮膚滲透進行研

究。該研究檢查膠化油及其與MCT油之組合對皮膚滲透的影響。如表40中可見且與調配物TOF059相比，添加膠化油(例如，versagel)減少皮膚滲透至真皮及表皮中。

表40.

		TOF059 16A (0.6m*)	TOF065(0.6 m*)
成分		**%w/w**	**%w/w**
檸檬酸托法替尼		1	1
ST-彈性體10		87	
Versagel			87
MCT油		12	12
總計		100	100
結果			
回收量 µg/cm²	**表皮**	2.13	0.65
	真皮	0.34	0.14
	受體體液	0.019	0.010
回收量 佔施用劑量%	**表皮**	3.39	1.15
	真皮	0.53	0.24
	受體體液	0.02	0.01

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

m=微粉化API

實例40. 異位性皮炎之活體外人類皮膚模型

【0507】 如實驗部分方法S中所描述，在StratiCELL (Isnes，Belgium)之重構人類表皮(RHE) Th2 AD模型中評估含芬戈莫德之調配物(參見以上表39)。如圖15A及圖15B中所示，Th2介白素刺激RHE使在RHE誘發但未處理以及RHE誘發且用安慰劑處理時偵測之生物素免疫螢光(分別參見圖15A，中排及下排)與對照未誘發皮膚(上排，圖15A)相比產生顯著增加。用芬戈莫德以0.001% w/w及0.01% w/w之濃度處理減少了Th2誘發之屏障改變(分別見圖15B，上排及中排)。對於芬戈莫德，在0.1%及1%之濃度下觀測到屏障變化增加(圖15B，下兩

排)。如圖16A及圖16B中所示，安慰劑對形態無可觀測之影響。與正常未誘發皮膚(圖16A上排)相反，經Th2介白素處理且未經處理及經安慰劑處理之RHE顯示與異位皮膚類似的形態變化，諸如表皮增生(棘皮症)、細胞間水腫(海綿狀水腫)及屏障性能受損(分別圖16A中排及下排)。濃度為0.001% w/w及0.01% w/w之芬戈莫德減少Th2誘發之屏障變化(分別圖16B上排及中排)，而在0.1% w/w及1% w/w之芬戈莫德濃度下觀測到碎化增加，伴隨接合/黏附損失及細胞層結構紊亂(分別圖16B下兩排)。

【0508】 不受任何理論束縛，假定當使用較高劑量時，可能會隨時間而存在短暫副作用。在一或多個實施例中，在短期時段內，似乎較高濃度會破壞皮膚表面，但經較長時段後，皮膚表面可恢復。

實例A. 用於測試具有不同濃度之活性劑及不同活性劑組合之基於彈性體之調配物的活體內牛皮癬動物模型

【0509】 根據方法部分中所闡述之方案，對含有托法替尼及/或芬戈莫德之不同調配物(表A及表A1)在牛皮癬動物模型中之作用進行研究。該研究提供更全面研究，包括不同的活性劑濃度點。

表A.

	安慰劑	0.3*	0. 4*	0.5*	0.6*	0.8*	1.2*	1.5*	2% PEG 軟膏
成分		%w/w							
檸檬酸托法替尼	0	0.5	0.67	0.83	1.0	1.33	2.0	2.5	
托法替尼游離鹼									2.0
ST-彈性體10	88	87.5	87.33	87.17	87	86.67	86	85.5	
MCT油	8	8	8	8	8	8	8	8	
角鯊烷	2	2	2	2	2	2	2	2	
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2	2	2	2	2	
PEG 400									30
PEG 3350									30
丙二醇									18
甘油									17.9
油醇									2

BHA									0.1
總計	100	100	100	100	100	100	100	100	100
PASI (平均值)									
標準偏差									
體重平均值)D14 (g)									
標準偏差									

*0.3%托法替尼對應於0.5%檸檬酸托法替尼

*0.4%托法替尼對應於0.67檸檬酸托法替尼

*0.5%托法替尼對應於0.83%檸檬酸托法替尼

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

*0.8%托法替尼對應於1.33%檸檬酸托法替尼

*1.2%托法替尼對應於2.0%檸檬酸托法替尼

*1.5%托法替尼對應於2.5%檸檬酸托法替尼

表A1.

	021 (0.6*/ 0.001)**	**021 (0.6* / 0.01***)**	**021 (0.0 / 0.001**)**	**021 (0.0 /0.01***)**
成分	% w/w			
檸檬酸托法替尼	1.0	1.0	0.0	0.0
鹽酸芬戈莫德	0.00112	0.0112	0.00112	0.0112
ST-彈性體10	86.99888	86.9888	87.99888	87.9888
MCT油	8	8	8	8
角鯊烷	2	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2
PEG 400				
PEG 3350				
丙二醇				
甘油				
油醇				
BHA				
總計	100	100	100	100
PASI (平均值)				
標準偏差				
體重平均值)D14 (g)				
標準偏差				

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

**0.001%芬戈莫德對應於0.00112%鹽酸芬戈莫德

***0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

實例B. 鹽酸芬戈莫德單獨或與檸檬酸托法替尼組合用於包含膠化油之調配物時的皮膚滲透研究

【0510】 根據方法部分中所闡述之方案，對包含單獨或與檸檬酸托法替尼組合之鹽酸芬戈莫德之調配物(表B)的皮膚滲透進行研究。該研究檢查膠化油及其與MCT油之組合對單獨或與檸檬酸托法替尼組合之鹽酸芬戈莫德之皮膚滲透的影響。尤其量測以下項，表皮、真皮及受體體液中之回收量(μg/cm2)；及回收量(佔施用劑量%)。亦可測定毛囊與皮脂腺附件中之量。

表B.

	021 (0.6* / 0.01)**	**VSG (0.6* / 0.01**)**	**021(0.0 / 0.01**)**	**VSG (0.0 / 0.01**)**
成分	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
檸檬酸托法替尼	1	1	0.0	0.0
鹽酸芬戈莫德	0.0112	0.0112	0.0112	0.0112
ST-彈性體10	86.9888		87.9888	
Versagel		86.9888		87.9888
MCT油	12	12	12	12
總計	100	100	100	100
結果				

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

**0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

實例C. 包含不同粒徑之活性劑的調配物的皮膚滲透研究

【0511】 根據方法部分中所闡述之方案，對不同的調配物(表C至表C2)對皮膚滲透之影響進行研究。該研究尤其檢查了不同的托法替尼及/或芬戈莫德粒徑對皮膚滲透的影響。

表C.

	OT1.0030Anm (0.6*)	OT1.0030Am (0.6*)	OT1.0030Ana (0.6*)
成分	%w/w		
檸檬酸托法替尼(未微粉化)	1		
檸檬酸托法替尼(微粉化)		1	
檸檬酸托法替尼(奈米化)			1
ST-彈性體10	87	87	87
角鯊烷	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2
MCT油	8	8	8
總計	100	100	100

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

表C1.

	0.001*(未微粉化)	0.001*(微粉化)	0.001*(奈米化)
成分	%w/w		
鹽酸芬戈莫德(未微粉化)	0.0112		
鹽酸芬戈莫德(微粉化)		0.0112	
鹽酸芬戈莫德(奈米化)			0.0112
ST-彈性體10	87.9888	87.9888	87.9888
角鯊烷	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2
MCT油	8	8	8
總計	100	100	100

*0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

表C2.

	0.6*/0.001** (未微粉化)	0.6*/0.001** (微粉化)	0.6*/0.001** (奈米化)
成分	%w/w		
鹽酸芬戈莫德(未微粉化)	0.0112		
鹽酸芬戈莫德(微粉化)		0.0112	
鹽酸芬戈莫德(奈米化)			0.0112
檸檬酸托法替尼(未微粉化)	1.0		
檸檬酸托法替尼(微粉化)		1.0	

檸檬酸托法替尼(奈米化)			1.0
ST-彈性體10	86.9888	86.9888	86.9888
角鯊烷	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2
MCT油	8	8	8
總計	100	100	100

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

**0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

實例D. 活性劑界面張力

【0512】 根據方法部分中所闡述之方案，對托法替尼游離鹼及托法替尼鹽(己二酸鹽、肉豆蔻酸鹽、月桂酸鹽)進行表面能量測，以預測托法替尼鹼及鹽與不鏽鋼、銅及聚四氟乙烯(PTFE)之相互作用。

實例E. IVRT - 托法替尼自局部組合物釋放

【0513】 根據方法部分中所闡述之方案對來自不同調配物之托法替尼及/或芬戈莫德進行活體外釋放測試(IVRT) (分別如表E及表E1中所描述)。

表E.

	021(0.6*m)	**058B(0.6*m)**	**PEG軟膏**
成分		**%w/w**	
托法替尼游離鹼			2
檸檬酸托法替尼	1.0	1.0	
ST-彈性體10	87		
MCT油	8	8	
角鯊烷	2	2	
異硬脂酸異丙酯	2	2	
石蠟脂		87	
PEG 400			30
PEG 3350			30
丙二醇			18
甘油			17.9
油醇			2
BHA			0.1

總計	100	100	100

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

m=微粉化API

表E1.

	0.0/0.01**	**0.0/0.01****	**0.6*/0.01****	**0.6*/0.01****
成分	**%w/w**			
檸檬酸托法替尼	0.0	0.0	1.0	1.0
鹽酸芬戈莫德	0.0112	0.0112	0.0112	0.0112
ST-彈性體10	87.9888		86.9888	
MCT油	8	8	8	8
角鯊烷	2	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2
石蠟脂		87.9888		86.9888
PEG 400				
PEG 3350				
丙二醇				
甘油				
油醇				
BHA				
總計	100	100	100	100

實例F. 包含托法替尼之彈性體包水及彈性體包極性溶劑調配物

【0514】 製備包含呈溶解狀態(部分或完全)之檸檬酸托法替尼及/或鹽酸芬戈莫德的彈性體包水及彈性體包極性溶劑調配物。

表F.

	FS1(0.6*m)	**FS2(0.6*m)**	**FS1(0.0/0.01**)**	**FS2(0.0/0.01**)**	**FS1(0.6*/0.01**)**	**FS2(0.6*/0.01**)**
成分	**%w/w**					
檸檬酸托法替尼	1.0	1.0	0.0	0.0	1.0	1.0
鹽酸芬戈莫德			0.0112	0.0112	0.0112	0.0112
ST-彈性體10	64	64	64.9888	64.9888	63.9888	63.9888
MCT油	8	8	8	8	8	8
角鯊烷	2	2	2	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2	2	2
水	10		10		10	

己二醇		10		10		10
聚山梨醇酯20	5	5	5	5	5	5
Dow Corning® 3225C 調配助劑	8	8	8	8	8	8
總計	100	100	100	100	100	100

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

m=微粉化API

**0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

【0515】 在一或多個實施例中，提供一種基於彈性體之乳液。在一些實施例中，乳液為油包水(基於彈性體)乳液。

實例G. 包含MCT油與替代潤膚劑之組合的基於彈性體之調配物

【0516】 根據方法中所描述之方案，如表G至表G2所示來製備包含檸檬酸托法替尼及/或鹽酸芬戈莫德與MCT油及各種潤膚劑的彈性體調配物。

表G.

	OT1.00MOM (0.6-m*)	**OT1.00OLM (0.6-m*)**	**OT1.00DISPAM (0.6-m*)**	**OT1.00GMM (0.6-m*)**	**OT1.00GIM (0.6-m*)**	**OT1.00GDM (0.6-m*)**
成分	**%w/w**					
檸檬酸托法替尼	1	1	1	1	1	1
ST-彈性體10	87	87	87	87	87	87
MCT油	6	6	6	6	6	6
礦物油	6					
橄欖油		6				
己二酸二異丙酯			6			
單油酸甘油酯				6		
異硬脂酸甘油酯					6	
二癸酸甘油酯						6
總計	100	100	100	100	100	100

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

m=微粉化API

表G1

	OT1.00MOM (0.01**)	OT1.00OLM (0.01**)	OT1.00DISPAM (0.01**)	OT1.00GMM (0.01 **)	OT1.00GIM (0.01**)	OT1.00GDM (0.01**)
成分	%w/w					
鹽酸芬戈莫德*	0.0112	0.0112	0.0112	0.0112	0.0112	0.0112
ST-彈性體10	87.9888	87.9888	87.9888	87.9888	87.9888	87.9888
MCT油	6	6	6	6	6	6
礦物油	6					
橄欖油		6				
己二酸二異丙酯			6			
單油酸甘油酯				6		
異硬脂酸甘油酯					6	
二癸酸甘油酯						6
總計	100	100	100	100	100	100

**0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

表G2

	OT1.00MOM (0.6-m*0.01**)	OT1.00OLM (0.6-m*0.01**)	OT1.00DISPAM (0.6-m*0.01**)	OT1.00GMM (0.6-m*0.01**)	OT1.00GIM (0.6-m*0.01**)	OT1.00GDM (0.6-m*0.01**)
成分	%w/w					
鹽酸芬戈莫德*	0.0112	0.0112	0.0112	0.0112	0.0112	0.0112
檸檬酸托法替尼**	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ST-彈性體10	86.9888	86.9888	86.9888	86.9888	86.9888	86.9888
MCT油	6	6	6	6	6	6
礦物油	6					
橄欖油		6				
己二酸二異丙酯			6			

單油酸甘油酯				6		
異硬脂酸甘油酯					6	
二癸酸甘油酯						6
總計	100	100	100	100	100	100

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

**0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

實例H. 包含不同托法替尼鹽之調配物的皮膚滲透研究

【0517】 根據方法部分中所闡述之方案，對不同的調配物(表H)對皮膚滲透之影響進行研究。該研究尤其檢查了單獨或與鹽酸芬戈莫德組合之不同托法替尼鹽/游離鹼對皮膚滲透的影響。

表H.

	OT1.0030A (0.6-m*)	**OT1.00TA (0.6-m*)**	**OT1.00TL (0.6-m*)**	**OT1.00TM (0.6-m*)**	**OT1.0030 (0.6-m*)**	**OT1.0030AF (0.6-m** / 0.01***)**	**OT1.00TAF (0.6-m** / 0.01***)**	**OT1.00TLF (0.6-m** / 0.01***)**	**OT1.00TMF (0.6-m** / 0.01***)**
成分									
檸檬酸托法替尼	1					1			
己二酸托法替尼		1					1		
月桂酸托法替尼			1					1	
肉豆蔻酸托法替尼				1					1
托法替尼游離鹼					1				
鹽酸芬戈莫德* **						0.0112	0.0112	0.0112	0.0112
ST-彈性體10	87	87	87	87	87	86.9888	86.9888	86.9888	86.9888
角鯊烷	2	2	2	2	2	2	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2	2	2	2	2	2
MCT油	8	8	8	8	8	8	8	8	8
總計	100	100	100	100	100	100	100	100	100

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

**等效於1%鹽

m=微粉化API

***0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

實例I. 基於彈性體之可發泡組合物

【0518】 矽酮油為已知消泡劑，因此製備包含大量彈性體分散在矽酮油中之泡沫可能具有挑戰性。添加大量表面活性劑及/或脂肪醇可克服彈性體之消泡作用，但可能導致調配物過黏而造成閥門阻塞。在一些實施例中，組合物包含以重量計少於5%之表面活性劑；以重量計約或少於4.5%；以重量計約或少於4%；以重量計約或少於3.5%；或以重量計約或少於3%；或約或少於2.5%、或以重量計約或少於2%或以重量計約或少於1%。在一些實施例中，當添加稀釋劑時，組合物包含以重量計約或超過5%之表面活性劑。在一些實施例中，該組合物包含減少量之如實例18中所描述之彈性體，且向其中添加表面活性劑及/或脂肪醇。在一些實施例中，使用具有低HLB之表面活性劑(親脂性表面活性劑)與具有高HLB之表面活性劑(親水性表面活性劑)的組合來產生泡沫。在一些實施例中，該表面活性劑包含矽酮表面活性劑。因為彈性體及矽酮油為消泡劑，則在一或多個實施例中，為了產生泡沫，可能需要較高含量之發泡佐劑及表面活性劑，及或同時降低調配物中彈性體及或矽酮油之比例可能為適當的(例如，藉由增加潤膚劑或其他溶劑之含量以便產生泡沫)。在一或多個實施例中，在調配可發泡組合物時，應調節懸浮於調配物中之固體的量以免可能造成罐閥門阻塞。亦應調節調配物，使其在添加推進劑之後在罐中可搖動或適度搖動。

【0519】 不受任何理論束縛，假定包含油及矽酮可溶基團之矽酮表面活性劑將降低油之表面張力，從而能夠產生泡沫。在一或多個實施例中，可發泡彈性體組合物包含矽酮表面活性劑。在一或多個實施例中，舉例而言，適合矽酮表面活性劑包括DOWSIL™ ES-5600矽酮甘油乳化劑(INCI名稱：鯨蠟基二甘油基

參(三甲基矽氧烷基)矽烷基乙基二甲矽酮)、DOWSIL™ BY 25-337矽酮乳化劑(INCI名稱：PEG/PPG-19/19二甲矽酮(及)C13-16異鏈烷烴(及) C10-13異鏈烷烴)及DOWSIL BY 22-008M (INCI名稱：環戊矽氧烷(及) PEG/PPG-19/19二甲矽酮)。

【0520】 根據方法部分中所闡述之方案對基於彈性體之可發泡調配物(表I)的各種泡沫性質進行評估。該組合物包含檸檬酸托法替尼及/或鹽酸芬戈莫德及表面活性劑且有或無脂肪醇，由其可改良泡沫性質。

表I.

	含表面活性劑之組合物	含表面活性劑及脂肪醇之組合物	含表面活性劑之組合物	含表面活性劑及脂肪醇之組合物	含表面活性劑之組合物	含表面活性劑及脂肪醇之組合物
成分	**%w/w**					
檸檬酸托法替尼	1	1			1	1
鹽酸芬戈莫德**			0.0112	0.0112	0.0112	0.0112
ST-彈性體10	823	81	83.9888	81.9888	82.9888	80.9888
角鯊烷	2	2	2	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2	2	2
MCT油	8	8	8	8	8	8
單硬脂酸甘油酯	4	4	4	4	4	4
鯨蠟硬脂醇	-	2	-	2	-	2
總計	100	100	100	100	100	100
AP-70 (丁烷、異丁烷、丙烷混合物)	12	12	12	12	12	12

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

m=微粉化API

*0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

表I-1.

	含表面活性劑之組合物	含表面活性劑及脂肪醇之組合物	含表面活性劑之組合物	含表面活性劑及脂肪醇之組合物	含表面活性劑之組合物	含表面活性劑及脂肪醇之組合物

成分	%w/w					
檸檬酸托法替尼	1	1			1	1
鹽酸芬戈莫德**			0.0112	0.0112	0.0112	0.0112
ST-彈性體10	15	15.5	17	17	17	15
白礦油	68	65.5	66.9888	64.9888	65.9888	65.9888
角鯊烷	2	2	2	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2	2	2
MCT油	8	8	8	8	8	8
單硬脂酸甘油酯	4	4	4	4	4	4
鯨蠟硬脂醇	-	2	-	2	-	2
總計	100	100	100	100	100	100
AP-70 (丁烷、異丁烷、丙烷混合物)	12	12	12	12	12	12

實例J. 包含替代潤膚劑之基於彈性體之調配物

【0521】 根據方法部分中所闡述之方案，對包含檸檬酸托法替尼及/或鹽酸芬戈莫德之基於彈性體之可發泡調配物(表J至表J2)的物理性質進行評估。在一或多個實施例中，研究用單油酸甘油酯、異硬脂酸甘油酯、二癸酸甘油酯中之一或多者替代PPG硬脂醚的作用。參見表J至表J2。

表J.

	OT1.00GM (0.6-m*)	**OT1.00GI (0.6-m*)**	**OT1.00GD (0.6-m*)**	**OT1.00OL (0.6-m*)**	**OT1.00DISPA (0.6-m*)**
成分					
檸檬酸托法替尼	1	1	1	1	1
ST-彈性體10	87	87	87	87	87
單油酸甘油酯	12				
異硬脂酸甘油酯		12			
二癸酸甘油酯			12		
PPG 15硬脂醚					
橄欖油				12	
己二酸二異丙酯					12
總計	100	100	100	100	100
結果					

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

m=微粉化API

表J1.

	OT1.00GM (0.0-0.01)	OT1.00GI (0.0-0.01)	OT1.00GD (0.0-0.01)	OT1.00OL (0.0-0.01)	OT1.00DISPA (0.0-0.01)
成分					
鹽酸芬戈莫德**	0.0112	0.0112	0.0112	0.0112	0.0112
ST-彈性體10	87.9888	87.9888	87.9888	87.9888	87.9888
單油酸甘油酯	12				
異硬脂酸甘油酯		12			
二癸酸甘油酯			12		
PPG 15硬脂醚					
橄欖油				12	
己二酸二異丙酯					12
總計	100	100	100	100	100
結果					

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

**0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

表J-2.

	OT1.00GM (0.6-m/0.01)	OT1.00GI (0.6-m/0.01)	OT1.00GD (0.6-m/0.01)	OT1.00OL (0.6-m/0.01)	OT1.00DISPA (0.6-m/0.01)
成分					
檸檬酸托法替尼*	1	1	1	1	1
鹽酸芬戈莫德**	0.0112	0.0112	0.0112	0.0112	0.0112
ST-彈性體10	86.9888	86.9888	86.9888	86.9888	86.9888
單油酸甘油酯	12				
異硬脂酸甘油酯		12			
二癸酸甘油酯			12		

PPG 15硬脂醚					
橄欖油				12	
己二酸二異丙酯					12
總計	100	100	100	100	100
結果					

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

**0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

實例K. 具有不同濃度之菸鹼醯胺及/或鹽酸芬戈莫德及/或檸檬酸托法替尼組合之基於彈性體之調配物

【0522】 根據方法部分中所闡述之方案，對含有不同濃度之菸鹼醯胺及/或檸檬酸托法替尼及/或鹽酸芬戈莫德之不同調配物(表K)對各種物理參數的影響進行研究。

表K.

	5% NA有托法替尼	**5% NA有或無托法替尼**	**3% NA有托法替尼**	**3% NA有或無托法替尼**	**5% NA有芬戈莫德**	**5% NA有托法替尼及芬戈莫德**	**3% NA有芬戈莫德**	**3% NA有托法替尼及芬戈莫德**
ST-彈性體10	82	83	84	85	82.9888	82.9888	84.9888	84.9888
MCT油	8	8	8	8	8	8	8	8
角鯊烷	2	2	2	2	2	2	2	2
IPIS	2	2	2	2	2	2	2	2
檸檬酸托法替尼	1		1			1		1
鹽酸芬戈莫德**					0.0112	0.0112	0.0112	0.0112
菸鹼醯胺	5	5	3	3	5	5	3	3
總計	100	100	100	100	100	100	100	100

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

**0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

實例L. 活體內異位性皮炎動物模型研究

【0523】 進行研究以便根據實驗方法C中所闡述之方案在異位性皮炎動物模型中評估含有不同濃度之檸檬酸托法替尼及鹽酸芬戈莫德的基於彈性體之調配

物。將此等雙活性劑調配物(調配物3、4、5、6)與基於彈性體之調配物(調配物1、2)中之鹽酸芬戈莫德進行比較。將實例11中所描述之基於彈性體之調配物中之個別檸檬酸托法替尼調配物(調配物1、2)單獨施用時之結果與鹽酸芬戈莫德調配物(調配物1及2)及雙活性劑調配物(調配物3、4、5、6)進行比較。表L1中呈現所評估之調配物。表L2中呈現該研究中所評估之處理。

【0524】 注意，實驗方法「C」中亦描述了方法，且以上實例11 (參見表12c)及以上實例38中描述了單活性劑(諸如托法替尼或芬戈莫德)基於彈性體之調配物的結果。在一些實施例中，投與包含鹽酸芬戈莫德及/或檸檬酸托法替尼之基於彈性體之調配物。

【0525】 在一些實施例中，相繼施用僅含檸檬酸托法替尼之基於彈性體之調配物，繼之以含鹽酸芬戈莫德之基於石蠟脂之調配物或基於彈性體之調配物。

【0526】 在一或多個實施例中，可利用更寬更廣泛之劑量變化來重複該研究。在一或多個實施例中，例如，檸檬酸托法替尼之量以0.2%增量自0.1%增至1.1%，且鹽酸芬戈莫德之量以0.005%增量自0.001增至0.03。

表L1.

調配物編號	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
	芬戈莫德0.005	**芬戈莫德0.02**	**TOF 0.6 +芬戈莫德0.005**	**TOF 0.6 +芬戈莫德0.01**	**TOF 0.6 +芬戈莫德0.02**	**TOF 0.3 +芬戈莫德0.02**
成分						
鹽酸芬戈莫德	0.0056	0.0224	0.0056	0.0112	0.0224	0.0224
檸檬酸托法替尼			1	1	1	0.5
ST-彈性體10	87.9944	87.9776	86.9944	86.9888	86.9776	87.4776
角鯊烯	2	2	2	2	2	2

異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2	2	2
MCT油	8	8	8	8	8	8
總計	100	100	100	100	100	100

表L2.

	處理組	調配物
1	陰性對照(誘發，未處理)	
2	芬戈莫德0.005%	調配物1
3	芬戈莫德0.02%	調配物2
4	托法替尼0.6% +芬戈莫德0.005%	調配物3
5	托法替尼0.6% +芬戈莫德0.01%	調配物4
6	托法替尼0.6% +芬戈莫德0.02%	調配物5
7	托法替尼0.3% +芬戈莫德0.02%	調配物6
8	陽性對照–丙酮曲安西龍	
9	天然(未誘發)	

實例M. 包含檸檬酸托法替尼及鹽酸芬戈莫德之基於彈性體之調配物

【0527】 評估包含單獨鹽酸芬戈莫德或不同比率之檸檬酸托法替尼與鹽酸芬戈莫德之組合的基於彈性體之調配物(表M)，以評估其物理性質、穩定性及皮膚滲透。

表M.

	T-F 0.3-0.001	**T-F 0.3-0.005**	**T-F 0.3-0.01**	**T-F 0.6-0.001**	**T-F 0.6-0.005**	**T-F 0.6-0.001**	**F 0.0-0.001**	**F 0.0-0.005**	**F 0.0-0.01**
% w/w									
檸檬酸托法替尼	0.5	0.5	0.5	1	1	1	0	0	0
鹽酸芬戈莫德	0.001	0.05	0.01	0.001	0.005	0.01	0.001	0.05	0.01
ST-彈性體10	87.499	87.45	87.49	86.999	86.995	86.99	87.999	87.95	87.99
角鯊烷	2	2	2	2	2	2	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2	2	2	2	2	2
MCT油	8	8	8	8	8	8	8	8	8
總計	100	100	100	100	100	100	100	100	100

注意：0.3%托法替尼對應於0.5%檸檬酸托法替尼；

0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

實例N. 包含檸檬酸托法替尼及鹽酸芬戈莫德或單獨鹽酸芬戈莫德之基於彈性體

之調配物

【0528】 評估包含不同比率之MCT油、異硬脂酸異丙酯及角鯊烯以及檸檬酸托法替尼與鹽酸芬戈莫德之組合或單獨鹽酸芬戈莫德的基於彈性體之調配物(分別表N及表N1)，以評估其物理性質，包括均質/相分離、聚集、沈降、黏度及視覺外觀(例如透明或半透明或混濁固體或流動)、API晶體均質分佈、化學穩定性及皮膚滲透。

表N.

	T-F 0.3-0.01-A	**T-F 0.3-0.01-B**	**T-F 0.3-0.01-C**	**T-F 0.3-0.01-D**	**T-F 0.3-0.01-E**	**T-F 0.3-0.01-F**
	% w/w					
檸檬酸托法替尼	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ST-彈性體10	87.49	87.49	8783.49	87.49	87.49	87.49
角鯊烷	2	4	2	6	4	6
異硬脂酸異丙酯	4	2	6	2	6	4
MCT油	6	6	4	4	2	2
總計	100	100	100	100	100	100

注意：0.3%托法替尼對應於0.5%檸檬酸托法替尼；

0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

表N-1.

	T-F 0.0-0.01-A	**T-F 0.0-0.01-B**	**T-F 0.0-0.01-C**	**T-F 0.0-0.01-D**	**T-F 0.0-0.01-E**	**T-F 0.0-0.01-F**
	% w/w					
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ST-彈性體10	87.99	87.99	87.99	87.99	87.99	87.99
角鯊烷	2	4	2	6	4	6
異硬脂酸異丙酯	4	2	6	2	6	4
MCT油	6	6	4	4	2	2
總計	100	100	100	100	100	100

0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

實例O. 包含檸檬酸托法替尼及芬戈莫德游離鹼或單獨芬戈莫德游離鹼之基於彈性體之調配物

【0529】 作為鹽酸芬戈莫德之替代物，亦評估單獨或與檸檬酸托法替尼組合之芬戈莫德游離鹼形式。

【0530】 評估包含不同比率之檸檬酸托法替尼與芬戈莫德鹼之組合或單獨鹽酸芬戈莫德的基於彈性體之調配物(表O)，以評估其物理性質、穩定性及皮膚滲透。

表O.

	T-F 0.3-0.001	**T-F 0.3-0.005**	**T-F 0.3-0.01**	**T-F 0.6-0.001**	**T-F 0.6-0.005**	**T-F 0.6-0.001**	**T-F 0.0-0.001**	**T-F 0.0-0.01**
	% w/w							
檸檬酸托法替尼	0.5	0.5	0.5	1	1	1	0	0
芬戈莫德鹼	0.001	0.05	0.01	0.001	0.005	0.01	0.001	0.01
ST-彈性體10	87.499	87.45	87.49	86.999	86.995	86.99	87.999	87.99
角鯊烷	2	2	2	2	2	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2	2	2	2	2
MCT油	8	8	8	8	8	8	8	8
總計	100	100	100	100	100	100	100	100

注意：0.3%托法替尼對應於0.5%檸檬酸托法替尼；

0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼

0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

實例P. 鹽酸芬戈莫德及芬戈莫德鹼在不同的溶劑中的溶解度

【0531】 如實驗方法D中所描述在不同的賦形劑中測試鹽酸芬戈莫德及芬戈莫德鹼溶解度(表P)。

表P.

溶劑	**鹽酸芬戈莫德之溶解度，mg/g**	**芬戈莫德鹼之溶解度，mg/g**
DMSO		
聚乙二醇400		

水		
二乙二醇單乙醚		
丙二醇		
甘油		
苯甲醇		
乙醇		
己二醇		
異丙醇		
油醇		
己二酸二異丙酯		
肉豆蔻酸異丙酯		
MCT油(辛酸/癸酸甘油三酯)		
棕櫚酸異丙酯		
角鯊烷		
異硬脂酸異丙酯		
環甲矽酮		

實例Q. 評估單獨或呈一或多種組合形式之鹽酸芬戈莫德或芬戈莫德鹼及檸檬酸托法替尼或托法替尼鹼在基於ST彈性體10、MCT油、角鯊烯及IPIS之調配物中的溶解度

【0532】 對於包含MCT油、角鯊烯、異硬脂酸異丙酯及ST-彈性體10之調配物，評估鹽酸芬戈莫德或芬戈莫德鹼及檸檬酸托法替尼或托法替尼鹼的溶解度。為了評估溶解度，使用MCT油、異硬脂酸異丙酯及角鯊烯與環甲矽酮組合之混合物，呈液體形式替代ST-彈性體使用(參見以下表Q)。隨後根據實驗方法D中所闡述之方案，用過量檸檬酸托法替尼或鹽酸芬戈莫德或芬戈莫德鹼平衡混合物，以達成飽和溶液。

表Q.

成分	%w/w						
環甲矽酮	88	88	88	88	88	88	88
異硬脂酸異丙酯	2	2	4	2	6	4	6
角鯊烷	2	4	2	6	2	6	4
MCT油	8	6	6	4	4	2	2
總計	100	100	100	100	100	100	100

實例R. 檸檬酸托法替尼與鹽酸芬戈莫德在用於局部遞送之不同溶劑中的相容性

的評估

【0533】 評估檸檬酸托法替尼(「TOFc」)與鹽酸芬戈莫德(「Fingh」) (表R)之組合分散或部分溶解或完全溶解在不同的溶劑中時托法替尼及芬戈莫德之化學穩定性。如實驗方法E中所描述，在60℃下將混合物培育5週並藉由HPLC評估托法替尼分析及降解產物以及芬戈莫德分析及降解產物。

表R.

樣品名稱	TOF分析	TOF降解產物	芬戈莫德分析	芬戈莫德降解產物
TOFc +芬戈莫德/MCT油				
TOFc +芬戈莫德/角鯊烷				
TOFc +芬戈莫德/異硬脂酸異丙酯				
TOFc +芬戈莫德/環甲矽酮				
TOFc +芬戈莫德/丙二醇				
TOFc +芬戈莫德/甘油				
TOFc +芬戈莫德/油醇				
TOFc +芬戈莫德/油酸				
TOFc +芬戈莫德/礦物油				
TOFc +芬戈莫德/石蠟脂				
TOFc +芬戈莫德/水楊酸辛酯				
TOFc +芬戈莫德/己二酸二異丙酯				
TOFc +芬戈莫德/肉豆蔻酸異丙酯				

【0534】 評估單獨鹽酸芬戈莫德(表R1) (分散或部分溶解或完全溶解)在不同的溶劑中的化學穩定性。如實驗方法E中所描述，在60℃下將混合物培育5週並且藉由HPLC評估芬戈莫德分析及降解產物。

表R1.

樣品名稱	芬戈莫德分析	芬戈莫德降解產物
芬戈莫德/MCT油		
芬戈莫德/角鯊烷		
芬戈莫德/異硬脂酸異丙酯		
芬戈莫德/環甲矽酮		

芬戈莫德/丙二醇		
芬戈莫德/甘油		
芬戈莫德/油醇		
芬戈莫德/油酸		
芬戈莫德/礦物油		
芬戈莫德/石蠟脂		
芬戈莫德/水楊酸辛酯		
芬戈莫德/己二酸二異丙酯		
芬戈莫德/肉豆蔻酸異丙酯		

【0535】 注意，實驗方法「E」及「H」中描述了方法，且實例16中描述了單獨檸檬酸托法替尼(分散或部分溶解或完全溶解)於不同的溶劑中的化學穩定性結果(以上表17b至表17g)。

實例Ra. 托法替尼鹼與芬戈莫德鹼在用於局部遞送之不同溶劑中的相容性的評估

【0536】 用托法替尼游離鹼及芬戈莫德游離鹼組合地以及分開地替代其鹽來重複以上實例R。

實例S. 檸檬酸托法替尼及鹽酸芬戈莫德與不同的防瘢痕形成劑組合之基於彈性體之調配物

【0537】 製備包含檸檬酸托法替尼及鹽酸芬戈莫德之基於矽酮彈性體之調配物，以用於預防或治療瘢痕(諸如皮膚瘢痕、灼傷、肥厚性瘢痕、瘢痕瘤瘢痕、手術後瘢痕)。視情況，如表S中所示，將已知其防瘢痕形成活性之其他劑，諸如透明質酸、戊烷脒、菸鹼酸、咖啡因添加至調配物中。

表S.

成分	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
檸檬酸托法替尼	1	1	1	1	1
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ST-彈性體10	86.99	85.99	85.99	85.99	85.99
角鯊烷	2	2	2	2	2

異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2	2
MCT油	8	8	8	8	8
透明質酸		1			
戊烷脒			1		
菸鹼酸				1	
咖啡鹼					1
總計	100	100	100	100	100

實例T. 包含處於不同平台之檸檬酸托法替尼及鹽酸芬戈莫德之調配物

【0538】 在各種替代遞送平台製備包含檸檬酸托法替尼及鹽酸芬戈莫德之調配物，諸如表T中所說明之乳液、軟膏及油凝膠。

表T.

	軟膏	油凝膠	乳液
成分	%w/w	%w/w	%w/w
檸檬酸托法替尼	1	1	1
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01	0.01
石蠟脂	86.99	-	-
角鯊烷	2	-	-
異硬脂酸異丙酯	2	-	-
MCT油	8	78.99	10
鯨蠟硬脂醇	-	20	2
鯨蠟硬脂醇聚醚20	-	-	3.5
單硬脂酸甘油酯	-	-	1.5
羥丙甲纖維素K100M	-	-	0.5
檸檬酸緩衝液，50 mM，pH 4.5	-	-	75.49
甘油	-	-	5
苯甲醇	-	-	1
總計	100	100	100

實例U. 具有不同量之MCT油之基於彈性體之載劑調配物的物理性質

【0539】 如表U至表U2中所示製備包含檸檬酸托法替尼及/或鹽酸芬戈莫德之有不同比例之中鏈甘油三酸酯(MCT油)處於ST-彈性體10中之調配物，並評估其物理性質，諸如均質/相分離、聚集、沈降、黏度及視覺外觀(例如透明或半透明或混濁固體或流動)、API晶體均質分佈。

表U.

	OT1.0002 (0.6/0.0)	OT1.0003 (0.6/0.0)	OT1.0004 (0.6/0.0)	OT1.0001 (0.6/0.0)	OT1.0016 (0.6/0.0)	OT1.0012 (0.6/0.0)
成分	%w/w					
檸檬酸托法替尼	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ST-彈性體10	49	69	79	85	87	89
MCT油	50	30	20	14	12	10
總計	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**

表U-1.

	OT1.0002 (0.0/0.01)	OT1.0003 (0.0/0.01)	OT1.0004 (0.0/0.01)	OT1.0001 (0.0/0.01)	OT1.0016 (0.0/0.01)	OT1.0012 (0.0/0.01)
成分	%w/w					
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ST-彈性體10	49.99	69.99	79.99	85.99	87.99	89.99
MCT油	50	30	20	14	12	10
總計	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**

表U-2.

	OT1.0002 (0.6/0.01)	OT1.0003 (0.6/0.01)	OT1.0004 (0.6/0.01)	OT1.0001 (0.6/0.01)	OT1.0016 (0.6/0.01)	OT1.0012 (0.6/0.01)
成分	%w/w					
檸檬酸托法替尼	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ST-彈性體10	48.99	68.99	78.99	84.99	86.99	88.99
MCT油	50	30	20	14	12	10
總計	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**

實例V. 含不同量之諸如棕櫚酸異丙酯及肉豆蔻酸異丙酯之替代油的基於彈性體之載劑調配物的物理性質

【0540】 如表Va1至表Va3中所示製備包含檸檬酸托法替尼及/或鹽酸芬戈莫德之具有不同比例之棕櫚酸異丙酯或肉豆蔻酸異丙酯處於ST-彈性體10中之調配物，並評估其物理性質，諸如均質/相分離、聚集、沈降、黏度及視覺外觀(例如透明或半透明或混濁固體或流動)、API晶體均質分佈。

表V-a1. 棕櫚酸異丙酯

	OT1.0006 (0.6/0.0)	OT1.0008 (0.6/0.0)	OT1.0007 (0.6/0.0)	OT1.0005 (0.6/0.0)	OT1.0013 (0.6/0.0)
成分	%w/w				
檸檬酸托法替尼	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
鹽酸芬戈莫德	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ST-彈性體10	49	69	79	85	89
棕櫚酸異丙酯	50	30	20	14	10
總計	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**

表V-a2. 棕櫚酸異丙酯

	OT1.0006 (0.0/0.01)	OT1.0008 (0.0/0.01)	OT1.0007 (0.0/0.01)	OT1.0005 (0.0/0.01)	OT1.0013 (0.0/0.01)
成分	%w/w				
檸檬酸托法替尼	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ST-彈性體10	49.99	69.99	79.99	85.99	89.99
棕櫚酸異丙酯	50	30	20	14	10
總計	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**

表V-a3. 棕櫚酸異丙酯

	OT1.0006 (0.6/0.01)	OT1.0008 (0.6/0.01)	OT1.0007 (0.6/0.01)	OT1.0005 (0.6/0.01)	OT1.0013 (0.6/0.01)
成分	%w/w				
檸檬酸托法替尼	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ST-彈性體10	48.99	68.99	78.99	84.99	88.99
棕櫚酸異丙酯	50	30	20	14	10
總計	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**

表V-b1. 肉豆蔻酸異丙酯

	OT1.0011 (0.6/0.0)	OT1.0010 (0.6/0.0)	OT1.0009 (0.6/0.0)	OT1.0014 (0.6/0.0)
成分	%w/w			
檸檬酸托法替尼	1.0	1.0	1.0	1.0
鹽酸芬戈莫德	0.0	0.0	0.0	0.0
ST-彈性體10	69	79	85	89
肉豆蔻酸異丙酯	30	20	14	10
總計	**100**	**100**	**100**	**100**

表V-b2. 肉豆蔻酸異丙酯

	OT1.0011 (0.0/0.01)	**OT1.0010 (0.0/0.01)**	**OT1.0009 (0.0/0.01)**	**OT1.0014 (0.0/0.01)**
成分	**%w/w**			
檸檬酸托法替尼	0.0	0.0	0.0	0.0
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01	0.01	0.01
ST-彈性體10	69.99	79.99	85.99	89.99
肉豆蔻酸異丙酯	30	20	14	10
總計	**100**	**100**	**100**	**100**

表V-b3. 肉豆蔻酸異丙酯

	OT1.0011 (0.6/0.01)	**OT1.0010 (0.6/0.01)**	**OT1.0009 (0.6/0.01)**	**OT1.0014 (0.6/0.01)**
成分	**%w/w**			
檸檬酸托法替尼	1.0	1.0	1.0	1.0
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01	0.01	0.01
ST-彈性體10	68.99	78.99	84.99	88.99
肉豆蔻酸異丙酯	30	20	14	10
總計	**100**	**100**	**100**	**100**

實例W. 基於彈性體之調配物及基於乳液之調配物的HET-CAM分析(母雞蛋之絨毛尿囊膜測試)

【0541】 在HET-CAM分析中測試包含MCT油之基於彈性體之調配物及含鹽酸芬戈莫德或鹽酸芬戈莫德與檸檬酸托法替尼之組合的基於乳液之調配物(參見表W)。將調配物與作為陽性對照之0.1% NaOH溶液及作為陰性對照之0.9%鹽水進行比較。

【0542】 注意，在實驗方法「G」中亦描述了方法，且在以上實例14中描述了包含MCT油之安慰劑及托法替尼基於彈性體之調配物以及安慰劑及活性劑基於乳液之調配物的結果(參見表13)。

【0543】 在一些實施例中，包含單獨鹽酸芬戈莫德或鹽酸芬戈莫德與檸檬酸托法替尼之組合的基於彈性體之調配物與基於乳液之調配物相比具有更佳耐受性潛能。

表W.

	TOF055 (0/0.01)	**TOF013 (0/0.01)**	**TOF055 (0.6/0.01)**	**TOF013 (0.15/0.01)**

成分				
MCT油	13.00	10.00	13.00	10.00
ST-彈性體10	86.99	0	85.99	0
檸檬酸托法替尼*	0	0	1.00	1.00
鹽酸芬戈莫德**	0.01	0.01	0.01	0.01
硬脂醇	0	2.00	0	2.00
鯨蠟硬脂醇聚醚20	0	3.50	0	3.50
單硬脂酸甘油酯	0	1.50	0	1.50
羥丙甲纖維素K100M	0	0.50	0	0.50
檸檬酸緩衝液，50 mM，pH 4.5	0	76.49	0	75.49
甘油	0	5.00	0	5.00
苯甲醇	0	1.00	0	1.00
總計	100.00	100.00	100.00	100.00

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼(未微粉化)；0.15%托法替尼對應於0.25%檸檬酸托法替尼(未微粉化)

**0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

實例X. 施用含單獨或與托法替尼組合之芬戈莫德之基於彈性體之調配物的迷你豬的第14天血漿水準

【0544】 用單獨0.01%芬戈莫德或與0.3%托法替尼(呈檸檬酸鹽形式)組合之0.01%芬戈莫德之調配物每日一次局部處理兩隻迷你豬，持續14天(表X)。在第14天，收集血液樣品，並且如方法部分中所描述分析血漿之托法替尼或芬戈莫德含量。注意，在實驗方法「O」中亦描述了方法，且在實例15以及以上表16a及表16b中描述了在給與單獨托法替尼調配物之迷你豬中的血漿水準。

表X

	T-F (0.0/0.01)	**T-F 0.0-0.01 (0.3/0.01)**
成分	%w/w	%w/w
MCT油	13.00	13.00
ST-彈性體10	86.99	86.49
檸檬酸托法替尼*	0.0	0.50
鹽酸芬戈莫德**	0.01	0.01

總計	100.00	100.00

*0.3%托法替尼對應於0.5%檸檬酸托法替尼(未微粉化)

**0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

實例Y. 活性劑與不鏽鋼之界面張力

【0545】 評估包含單獨或與檸檬酸托法替尼組合之芬戈莫德的不同的基於彈性體之調配物中的活性劑在製造時在不鏽鋼混合槳上之積聚(參見表Y及表Y1)。注意，在實驗方法「J」中亦描述了方法，且在實例17以及以上表18a及表18b中描述了與單獨托法替尼調配物之界面張力。

表Y.

	OT1.0016A (0/0.01)	**OT1.0018A (0/0.01)**	**OT1.0019A (0/0.01)**	**OT1.0020A (0/0.01)**	**OT1.0021A (0/0.01)**	**OT1.0022A (0/0.01)**
成分	**%w/w**					
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ST-彈性體10	87.99	87.99	87.99	87.99	87.99	87.99
MCT油	12	6	10	10	8	8
棕櫚酸異丙酯		6	2			
油醇				2		2
角鯊烷					2	2
異硬脂酸異丙酯					2	
總計	100	100	100	100	100	100

表Y1.

	OT1.0016A (0.3/0.01)	**OT1.0018A (0.3/0.01)**	**OT1.0019A (0.3/0.01)**	**OT1.0020A (0.3/0.01)**	**OT1.0021A (0.3/0.01)**	**OT1.0022A (0.3/0.01)**
成分	**%w/w**					
檸檬酸托法替尼*	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ST-彈性體10	87.49	87.49	87.49	87.49	87.49	87.49
MCT油	12	6	10	10	8	8
棕櫚酸異丙酯		6	2			
油醇				2		2
角鯊烷					2	2
異硬脂酸異丙酯					2	
總計	100	100	100	100	100	100

*0.3%托法替尼對應於0.5%檸檬酸托法替尼(未微粉化)

**0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

實例Z. 包含MCT油及其他潤膚劑以及微粉化托法替尼鹽或游離鹼或者芬戈莫德鹽或游離鹼之基於彈性體之調配物的微觀評估。

【0546】 製備包含微粉化托法替尼游離鹼或芬戈莫德游離鹼或鹽酸芬戈莫德之基於彈性體之調配物(表Z)，並且在顯微鏡下檢查。以上實例21中描述了檸檬酸托法替尼基於彈性體之調配物的微觀評估。

表Z

	OT1.0031A (1.2-fb)	**OT1.0031A (0.01 Fhcl)**	**OT1.0031A (0.01-Ffb)**
成分			
托法替尼游離鹼	1.2		
鹽酸芬戈莫德**		0.01	
芬戈莫德游離鹼			0.01
ST-彈性體10	86.8	87.99	87.99
MCT油	8	8	8
角鯊烷	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2
總計	100	100	100

**0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

實例i. 含替代彈性體之調配物

【0547】 根據方法部分I、M及P中所闡述之方案，研究不同的彈性體(表i及表i-1)對單獨或與托法替尼組合之芬戈莫德之各種物理參數的影響。該研究尤其檢查不同彈性體對調配物之物理性質，包括均質/相分離、聚集、沈降、黏度及視覺外觀(例如透明或半透明或混濁固體或流動)、API晶體均質分佈的影響。在一或多個實施例中，使其他彈性體在矽酮油中溶脹或膨脹。在一或多個實施例中，使其他彈性體懸浮或分散在矽酮油中。

表i.

	OT1.0030A (0/0.01)	OT1.00ELA (0/0.01)	OT1.0030ELB (0/0.01)	OT1.0030ELC (0/0.01)
成分	%w/w			
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01	0.01	0.01
ST-彈性體10	87.99			
ST-彈性體1148		87.99		
Gransil DMG-6			87.99	
Gransil DM-5彈性體				87.99
角鯊烷	2	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2
MCT油	8	8	8	8
總計	100	100	100	100

表i-1.

	OT1.0030A (0.6/0.01)	OT1.00ELA (0.6/0.01)	OT1.0030ELB (0.6/0.01)	OT1.0030ELC (0.6/0.01)
成分	%w/w			
檸檬酸托法替尼-m*	1	1	1	1
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01	0.01	0.01
ST-彈性體10	86.99			
ST-彈性體1148		86.99		
Gransil DMG-6			86.99	
Gransil DM-5彈性體				86.99
角鯊烷	2	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2
MCT油	8	8	8	8
總計	100	100	100	100

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼；m=微粉化API

實例ii. 水活性

【0548】 根據USP<1112>量測含0.01芬戈莫德之調配物OT1.0021以及含1.2%托法替尼及0.01芬戈莫德之相應調配物的水活性(參見以下表ii)。注意實例32中描述安慰劑及托法替尼基於彈性體之調配物的結果。在一或多個實施例中，一或多種活性調配物之水活性較低。

表ii

	OT1.0021(0/0.01)	OT1.0021(1.2/0.01)
成分		
檸檬酸托法替尼- m*	0	2.0
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01
ST-彈性體10	87.99	85.99
MCT油	8	8
角鯊烷	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2
總計	100	100
水活性		

*1.2%托法替尼對應於2%檸檬酸托法替尼；m=微粉化API

實例iii. 包含(部分或完全)溶解之鹽酸芬戈莫德的調配物

【0549】 如以下表iii及表iii-1中所示，製備包含呈(部分或完全)溶解狀態之單獨或與檸檬酸托法替尼組合之鹽酸芬戈莫德的調配物。在一些實施例中，提供托法替尼及/或芬戈莫德具有一定溶解度之調配物。在一些實施例中，托法替尼鹽溶解於DMSO或另一已知托法替尼鹽溶劑中。在一些實施例中，將芬戈莫德鹽溶解在DMSO或諸如水或乙醇之另一已知芬戈莫德鹽溶劑中。在一些實施例中，以組合物之重量計，DMSO為約5%至約15%，例如約5%、約7.5%、約10%、約12.5%或約15%。在一些實施例中，以組合物之重量計，乙醇為約5%至約15%，例如約5%、約7.5%、約10%、約12.5%或約15%。在一些實施例中，以組合物之重量計，水為約5%至約15%，例如約5%、約7.5%、約10%、約12.5%或約15%。

表iii

	FR1（芬戈莫德0.01)	FR2（芬戈莫德0.01)	FR3（芬戈莫德0.01)
成分	%w/w		
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01	0.01
ST-彈性體10	77.99	67.99	77.99
MCT油	8	8	8
角鯊烷	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2
二甲亞碸	10	20	

丙二醇			10
總計	100	100	100

表iii -1

	FR1(0.6/0.01)	**FR2(0.6/0.01)**	**FR3(0.6/0.01)**
成分	**%w/w**		
檸檬酸托法替尼-m*	1.0	1.0	1.0
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01	0.01
ST-彈性體10	76.99	66.99	76.99
MCT油	8	8	8
角鯊烷	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2
二甲亞碸	10	20	
丙二醇			10
總計	100	100	100

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼；m=微粉化API

實例iv. 包含膠化油之調配物

【0550】 製備包含單獨或與檸檬酸托法替尼組合之鹽酸芬戈莫德且包含versagel與不同的油組合的調配物，並評估其視覺外觀，如表iv及表iv-1中所示。在一或多個實施例中，本文中所提供之調配物包含膠化礦物油。在一或多個實施例中，本文中所提供之調配物包含versagel。

表iv

	OT1.00VG (0/0.01)	**OT1.00VMSI (0/0.01)**	**OT1.00VC (0/0.01)**	**OT1.00VCSI (0/0.01)**
成分	**%w/w**			
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01	0.01	0.01
Versagel	99.99	87.99	87.99	87.99
MCT油		8		
環甲矽酮			12	8
角鯊烷		2		2
異硬脂酸異丙酯		2		2
總計	100	100	100	100

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼；m=微粉化API

表iv-1

	OT1.00VG (0.6/0.01)	OT1.00VMSI (0.6/0.01)	OT1.00VC (0.6/0.01)	OT1.00VCSI (0.6/0.01)
成分	%w/w			
檸檬酸托法替尼-m*	1	1	1	1
鹽酸芬戈莫德	0.01	0.01	0.01	0.01
Versagel	98.99	86.99	86.99	86.99
MCT油		8		
環甲矽酮			12	8
角鯊烷		2		2
異硬脂酸異丙酯		2		2
總計	100	100	100	100

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼；m=微粉化API

實例v. 包含不同濃度之API的調配物

【0551】 藉由增加或減少彈性體之量來改變API之量。以下表v及表v-1中顯示包含不同濃度之鹽酸芬戈莫德及檸檬酸托法替尼之調配物。

表v

	TOF/FIN 0.6*/0.0001**	TOF/FIN 0.6*/0.001**	TOF/FIN 0.6*/0.005**	TOF/FIN 0.6*/0.01**	TOF/FIN 0.6*/0.025**	TOF/FIN 0.6*/0.05	TOF/FIN 0.6*/0.075	TOF/FIN 0.6*/0.01**
鹽酸芬戈莫德	0.0001	0.001	0.005	0.01	0.025	0.05	0.075	0.1
檸檬酸托法替尼**	1	1	1	1	1	1	1	1
ST-彈性體10	86.0099	86.099	86.095	86.99	86.075	86.95	86.025	86.9
MCT油	8	8	8	8	8	8	8	8
角鯊烷	2	8	8	8	8	8	8	8
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2	2	2	2	2
總計	100	100	100	100	100	100	100	100

表v-1

	TOF/FIN 0.15*/0.02	TOF/FIN 0.3*/0.02	TOF/FIN 0.4*/0.02	TOF/FIN 0.5*/0.02**	TOF/FIN 0.6*/0.02	TOF/FIN 0.8*/0.02	TOF/FIN 1.2*/0.02
鹽酸芬戈莫德	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
檸檬酸托法替尼**	0.25	0.5	0.67	0.83	1	1.33	2
ST-彈性	87.23	87. 48	87. 31	87.15	86.98	86.65	85.98

體10							
MCT油	8	8	8	8	8	8	8
角鯊烷	2	8	8	8	8	8	8
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2	2	2	2
總計	100	100	100	100	100	100	100

實例vi. 含減少量之彈性體的替代調配物

【0552】 本發明之一些實例包括如表vi-1至表vi-3中所示製備之包含減少量之彈性體組分且有或無活性劑之調配物。

表vi-1.

	OT2.0002 (0.6/0)	**OT2.0003 (0.6/0)**	**OT2.0004 (0.6/0)**	**OT2.0005 (0.6/0)**	**OT2.0007 (0.6/0)**
檸檬酸托法替尼*	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ST-彈性體10	14	14.5	16	16	16
MCT油	36	36	36	20	20
棕櫚酸異丙酯	21	21	21	7	7
肉豆蔻酸異丙酯				15	10
山萮酸甘油酯	16	16	14	16	16
異壬酸鯨蠟硬脂醇酯	10	10	10		
氫化蓖麻油	2	1.5	2	2	2
環甲矽酮				13	13
油醇				10	5
白礦油					10
總計	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼(未微粉化)

表vi-2.

	OT2.0002 (0/0.01)	**OT2.0003 (0/0.01)**	**OT2.0004 (0/0.01)**	**OT2.0005 (0/0.01)**	**OT2.0007 (0/0.01)**
鹽酸芬戈莫德**	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ST-彈性體10	14.99	15.49	16.99	16.99	16.99
MCT油	36	36	36	20	20
棕櫚酸異丙酯	21	21	21	7	7
肉豆蔻酸異丙酯				15	10
山萮酸甘油酯	16	16	14	16	16
異壬酸鯨蠟硬脂醇酯	10	10	10		
氫化蓖麻油	2	1.5	2	2	2

環甲矽酮				13	13
油醇				10	5
白礦油					10
總計	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**

**0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

表vi-3.

	OT2.0002 (0.6/0.01)	**OT2.0003 (0.6/0.01)**	**OT2.0004 (0.6/0.01)**	**OT2.0005 (0.6/0.01)**	**OT2.0007 (0.6/0.01)**
檸檬酸托法替尼*	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
鹽酸芬戈莫德**	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ST-彈性體10	13.99	14.49	15.99	15.99	15.99
MCT油	36	36	36	20	20
棕櫚酸異丙酯	21	21	21	7	7
肉豆蔻酸異丙酯				15	10
山萮酸甘油酯	16	16	14	16	16
異壬酸鯨蠟硬脂醇酯	10	10	10		
氫化蓖麻油	2	1.5	2	2	2
環甲矽酮				13	13
油醇				10	5
白礦油					10
總計	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**

*0.6%托法替尼對應於1%檸檬酸托法替尼(未微粉化)；

**0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

實例vii. 替代基於油凝膠之載劑及活性調配物

【0553】 如表vii中所示製備包含單獨或與托法替尼組合之芬戈莫德處於基於油凝膠之載劑中之調配物。

表vii.

	OT3.0005A (0/0.01)	**OT3.0005A (0.3/0.01)**
檸檬酸托法替尼*	0	0.5
鹽酸芬戈莫德**	0.01	0.01
MCT油(Migliol 812N)	19.99	19.49
棕櫚酸異丙酯(Crodamol IPP)	5	5

肉豆蔻酸異丙酯(Crodamol IPM)		
山萮酸甘油酯(Compritol 888)	16	16
氫化蓖麻油(Kaliwax HCO)	2	2
環甲矽酮(ST-環甲矽酮5NF)	13	13
油醇(Kallicream OA)		
白礦油(Blandol)	37	37
玉米澱粉(Amidon De Mais Extra Blank)	7	7
總計	**100**	**100**

*0.3%托法替尼對應於0.5%檸檬酸托法替尼

**0.01%芬戈莫德對應於0.0112%鹽酸芬戈莫德

實例viii. 用於含檸檬酸托法替尼及/或鹽酸芬戈莫德之調配物的活體外人類皮膚模型

【0554】 如實驗部分方法S中所描述，在StratiCELL (Isnes，Belgium)之重構人類表皮Th2 AD模型中評估檸檬酸托法替尼及/或鹽酸芬戈莫德基於彈性體之調配物(表viii)。

表viii

調配物編號	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
	芬戈莫德0.005	**芬戈莫德0.02**	**TOF 0.6 +芬戈莫德0.005**	**TOF 0.6 +芬戈莫德0.01**	**TOF 0.6 +芬戈莫德0.02**	**TOF 0.3 +芬戈莫德0.02**	**TOF 0.3**
成分							
鹽酸芬戈莫德	0.0056	0.0224	0.0056	0.0112	0.0224	0.0224	
檸檬酸托法替尼			1	1	1	0.5	0.5
ST-彈性體10	87.9944	87.9776	86.9944	86.9888	86.9776	87.4776	87.5
角鯊烯	2	2	2	2	2	2	2
異硬脂酸異丙酯	2	2	2	2	2	2	2
MCT油	8	8	8	8	8	8	8
總計	100	100	100	100	100	100	100

托法替尼之實施例：

【0555】 1. 在一或多個實施例中，提供一種局部組合物，該局部組合物包

含托法替尼及托法替尼懸浮或實質上懸浮於其中之載劑。

【0556】 2. 如實施例1之組合物，其中至少約99.9%之該托法替尼為懸浮的。

【0557】 3. 如實施例1或2之組合物，其中該托法替尼為醫藥學上可接受之鹽。

【0558】 4. 如實施例3之組合物，其中該托法替尼鹽為檸檬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、草酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、棕櫚酸鹽、酒石酸鹽、己二酸鹽、月桂酸鹽或肉豆蔻酸鹽。

【0559】 5. 如實施例3之組合物，其中該托法替尼鹽為檸檬酸托法替尼。

【0560】 6. 如實施例3之組合物，其中該托法替尼鹽為己二酸托法替尼。

【0561】 7. 如實施例3之組合物，其中該托法替尼鹽為月桂酸托法替尼。

【0562】 8. 如實施例3之組合物，其中該托法替尼鹽為肉豆蔻酸托法替尼。

【0563】 9. 如實施例1之組合物，其中該托法替尼為托法替尼鹼。

【0564】 10. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該托法替尼為均質懸浮的。

【0565】 11. 如前述實施例中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.3%至約5%，例如約0.3%至約1.2%、或約0.6%至約2.2%、或約1%至約2%、或約1.2%至約1.8%。

【0566】 12. 如前述實施例中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.5%至約1.6%，例如約0.5%至約0.7%或約0.8%至約1.6%。

【0567】 13. 如前述實施例中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、約1.6%。

【0568】 14. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該托法替尼為檸檬酸托法替尼，其量提供以該組合物之重量計佔約0.3%至5%，例如0.6%、1.2%或1.5%之托法替尼。

【0569】 15. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該托法替尼經微粉化。

【0570】 16. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該托法替尼係呈奈米粒子形式懸浮。

【0571】 17. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該載劑包含該托法替尼之奈米粒子。

【0572】 18. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該托法替尼屬於平均均一粒徑範圍。

【0573】 19. 如實施例18之組合物，其中該平均均一粒徑範圍表示為D90在約2 μm至約50 μm之間或在約5 μm至約50 μm之間。

【0574】 20. 如實施例18之組合物，其中該平均均一粒徑表示為D90小於約25 μm、或小於約10 μm，或者為約9 μm、或約8 μm、或約7.5 μm、或約7 μm、或約6 μm、或約5 μm、或約4 μm、或約3 μm。

【0575】 21. 如實施例18之組合物，其中該平均均一粒徑表示為D90小於約1 μm或小於約0.75 μm、或小於約0.5 μm、或小於約0.25 μm、或小於約0.2 μm，或為約0.9 μm、或為約0.8 μm、或為約0.7 μm、或為約 0.6 μm、或為約0.5 μm、或為約0.4 μm、或為約 0.3 μm、或為約 0.25 μm、或為約 0.2 μm、或為約0.15 μm、或為約0.1 μm。

【0576】 22. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該載劑降低了懸浮之托法替尼聚集的可能性。

【0577】 23. 如實施例22之組合物，其中該降低係在聚集物頻率、聚集物數目及/或聚集物粒徑方面。

【0578】 24. 如實施例22之組合物，其中粒徑範圍在約40 μm至約100 μm之間的托法替尼粒子的平均數小於約50/mg，其中粒徑範圍在約100 μm與200 μm之間的粒子的平均數小於約10/mg，且其中未偵測到或幾乎未偵測到大於200 μm之粒子。

【0579】 25. 如實施例22之組合物，其中聚集物之平均粒徑小於約175 μm、或小於約150 μm、或小於約125 μm、或小於約100 μm、或小於約75 μm、或小於約50 μm。

【0580】 26. 如實施例22之組合物，其中至少約95%之該托法替尼不呈聚集物形式存在。

【0581】 27. 如實施例22之組合物，其中少於約3%之該組合物包含聚集物。

【0582】 28. 如實施例22之組合物，其中少於約1%之該組合物包含聚集物。

【0583】 29. 如實施例22之組合物，其中該組合物不含或實質上不含聚集物。

【0584】 30. 如實施例22至29中任一者之組合物，其中該載劑包含至少一種彈性體及至少一種潤膚劑。

【0585】 31. 如實施例30之組合物，其中該潤膚劑包括甘油酯油、分支鏈酯或分支鏈烴油中之一或多者。

【0586】 32. 如實施例30之組合物，其中該潤膚劑為三酸甘油酯油、異丙酯或者飽和或分支鏈烴油。

【0587】 33. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該載劑不具親水性。

【0588】 34. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該載劑不含或實質上不含親水性化合物。

【0589】 35. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該親水性化合物為揮發性的。

【0590】 36. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該揮發性化合物為推進劑。

【0591】 37. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該載劑不含或實質上不含表面活性劑。

【0592】 38. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該載劑不含或實質上不含水。

【0593】 39. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該載劑不含或實質上不含防腐劑。

【0594】 40. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該載劑不含或實質上不含抗氧化劑。

【0595】 41. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該載劑不含或實質上不含清除劑。

【0596】 42. 如實施例39至41中任一者之組合物，其中該載劑不含或實質上不含其他穩定劑。

【0597】 43. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不含溶解或實質上溶解一定比例之該托法替尼的滲透增強劑。

【0598】 44. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不含基本上溶解一定比例之該托法替尼的化合物。

【0599】 45. 如實施例43之組合物，其中該載劑不含、或基本上不含、或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼的化合物。

【0600】 46. 如實施例45之組合物，其中該化合物為水、HCl、二乙二醇單乙醚、異山梨酸二甲酯、二醇、聚乙二醇、聚乙二醇200、聚乙二醇400、丙二醇、甘油、亞碸、二甲亞碸、二甲基乙醯胺或二甲基甲醯胺。

【0601】 47. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不含溶

解一定比例之該托法替尼的滲透增強劑，其中該比例為至少約0.1%。

【0602】 48. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼的滲透增強劑，其中該比例為至少約0.5%。

【0603】 49. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼的滲透增強劑，其中該比例為至少約1%。

【0604】 50. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼的滲透增強劑，其中該比例為至少約2%。

【0605】 51. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼的滲透增強劑，其中該比例為至少約5%。

【0606】 52. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼的滲透增強劑，其中該比例為至少約10%。

【0607】 53. 如任何前述實施例之組合物，其中該組合物中所存在之托法替尼之少於約1%被溶解。

【0608】 54. 如任何前述實施例之組合物，其中該組合物中所存在之托法替尼之少於約0.5%被溶解。

【0609】 55. 如任何前述實施例之組合物，其中該組合物中所存在之托法替尼之少於約0.1%被溶解。

【0610】 56. 如任何前述實施例之組合物，其中該組合物為非封閉的或實質上非封閉的。

【0611】 57. 如任何前述實施例之組合物，其中該組合物為部分封閉的。

【0612】 58. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不含封閉劑。

【0613】 59. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不含石蠟脂。

【0614】 60. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不含熔融溫度高於約45℃之固體蠟。

【0615】 61. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不含托法替尼對其非惰性之化合物。

【0616】 62. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑為親脂性的。

【0617】 63. 如實施例62之組合物，其中該親脂性載劑包含至少一種在室溫下為液體的油。

【0618】 64. 如實施例62之組合物，其中該親脂性載劑包含至少一種在室溫下為固體的油。

【0619】 65. 如實施例62之組合物，其中該親脂性載劑包含至少一種在室溫下為液體的油，或至少一種在室溫下為固體的油。

【0620】 66. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑包含聚合劑。

【0621】 67. 如實施例66之組合物，其中該聚合劑為膠凝劑。

【0622】 68. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑包含膠凝劑及疏水性劑或油。

【0623】 69. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑包含至少一種彈性體。

【0624】 70. 如實施例69之組合物，其中該至少一種彈性體包含環戊矽氧烷(及)聚矽酮11 (Grant MGS-彈性體1100)、二甲矽酮(及)聚矽酮11 (Gransil DMG-3)、環戊矽氧烷(及)石蠟脂(及)聚矽酮11 (MGS-彈性體1148P)、環戊矽氧烷(及)二甲矽酮交聯聚合物(ST-彈性體10)或二甲矽酮(及)二甲矽酮交聯聚合物(DOWSIL™ 9041)中之一或多者。

【0625】 71. 如實施例69至70之組合物，其包含托法替尼鹽，其中該鹽比托法替尼鹼更穩定。

【0626】 72. 如實施例69至70之組合物，其中該組合物之黏度在約8℃至約40℃下為穩定的或實質上穩定的。

【0627】 73. 如實施例69至70之組合物，其中該組合物之黏度在約10℃至約35℃下為穩定的或實質上穩定的。

【0628】 74. 如實施例69至70之組合物，其中該組合物之黏度在約15℃至約30℃下為穩定的或實質上穩定的。

【0629】 75. 如實施例69至70之組合物，其中該組合物之黏度在約20℃至約25℃下為穩定的或實質上穩定的。

【0630】 76. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑包含膠化油。

【0631】 77. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑包含膠化礦物油。

【0632】 78. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑包含膠化礦物油及彈性體。

【0633】 79. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑包含彈性體及潤膚劑。

【0634】 80. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑包含膠化油及潤膚劑。

【0635】 81. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑包含彈性體、膠化油及潤膚劑。

【0636】 82. 如實施例80至81之組合物，其中該膠化油包含礦物油。

【0637】 83. 如任何前述實施例之組合物，其中該潤膚劑為甘油酯油、分支鏈烷基酯或分支鏈烴油中之一或多者。

【0638】 84. 如實施例83之組合物，其中若存在，則該甘油酯油包含三酸甘油酯油，或包含異丙酯之分支鏈烷基酯及飽和分支鏈烴油。

【0639】 85. 如實施例84之組合物，其中該三酸甘油酯油包含MCT油。

【0640】 86. 在一或多個實施例中，提供一種局部組合物，該局部組合物包含托法替尼及該托法替尼懸浮或實質上懸浮於其中之載劑，其中該載劑包含：

(i) 載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝劑，或者其中任兩者或更多者之混合物；及

(ii) 至少一種潤膚劑；且

其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼的滲透增強劑。

【0641】 87. 如實施例86之組合物，其中至少約99.9%之該托法替尼為懸浮的。

【0642】 88. 如實施例87之組合物，其中該托法替尼為醫藥學上可接受之鹽。

【0643】 89. 如實施例88之組合物，其中該托法替尼鹽包括檸檬酸托法替尼、己二酸托法替尼、月桂酸托法替尼或肉豆蔻酸托法替尼中之一或多者。

【0644】 90. 如實施例89之組合物，其中該托法替尼鹽為檸檬酸托法替尼。

【0645】 91. 如任何前述實施例之組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼佔至少約0.3%。

【0646】 92. 如任何前述實施例之組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.3%至約5%，例如0.3%至約3%、約0.3%至約2%、約0.3%至約1.2%、約0.6%至約2.2%、約1%至約2%、約1.2%至約1.8%、約0.5%至約1.6%、約0.5%至約0.7%、約0.8%至約1.6%、約0.4%至約1.0%、約0.45%至約0.8%、或約0.5%至約0.7%。

【0647】 93. 如實施例87至92中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.4%、約0.45%、約0.5%、約0.55%、約0.6%、約0.65%、約0.7%、約0.75%、約0.8%、約0.85%、約0.9%、約1%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、或約1.6%。

【0648】 94. 如實施例87至93中任一者之組合物，其中該托法替尼為檸檬酸托法替尼，其量提供以該組合物之重量計佔約0.3%至5%，例如0.6%、1.2%或1.5%之托法替尼。

【0649】 95. 如實施例86之組合物，其中該彈性體包含環戊矽氧烷(及)聚矽酮11 (Grant MGS-彈性體1100)、二甲矽酮(及)聚矽酮11 (Gransil DMG-3)、環戊矽氧烷(及)石蠟脂(及)聚矽酮11 (MGS-彈性體1148P)、環戊矽氧烷(及)二甲矽酮交聯聚合物(ST-彈性體10)或二甲矽酮(及)二甲矽酮交聯聚合物(DOWSIL™ 9041)中之一或多者。

【0650】 96. 如實施例95之組合物，其中該彈性體包含ST-彈性體10。

【0651】 97. 如實施例86之組合物，其中該膠化礦物油包含礦物油及乙烯/丙烯/苯乙烯共聚物及丁烯/乙烯/苯乙烯共聚物。

【0652】 98. 如實施例86之組合物，其中該潤膚劑包含甘油酯、三酸甘油酯、二酸甘油酯、單酸甘油酯、MCT油、分支鏈烴油、飽和分支鏈烴油、角鯊烯、角鯊烷、分支鏈烷基酯、異硬脂酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、肉豆蔻酸異丙酯、油醇、礦物油、植物油、液體脂肪酸、液體脂肪醇、分支鏈液體脂肪酸、分支鏈液體脂肪醇、單油酸甘油酯、異硬脂酸甘油酯、二癸酸甘油酯、聚丙烯甘油烷基醚、聚丙烯甘油硬脂醚、聚丙烯甘油15硬脂醚、聚丙烯甘油11硬脂醚、山萮酸甘油酯、己二酸二異丙酯、乙基己酸鯨蠟硬脂醇酯或異壬酸鯨蠟硬脂醇酯中之一或多種。

【0653】 99. 如實施例98之組合物，其中該潤膚劑包含三酸甘油酯油。

【0654】 100. 如實施例99之組合物，其中該三酸甘油酯油包含MCT油。

【0655】 101. 如實施例98之組合物，其中該潤膚劑包含分支鏈烷基酯。

【0656】 102. 如實施例101之組合物，其中該分支鏈烷基酯包含異丙酯或甘油異酯。

【0657】 103. 如實施例102之組合物，其中該異丙酯包含異硬脂酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、肉豆蔻酸異丙酯或者其中兩者或更多者之混合物。

【0658】 104. 如實施例103之組合物，其中該異丙酯包含異硬脂酸異丙酯。

【0659】 105. 如實施例98之組合物，其中該潤膚劑包含分支鏈烴油。

【0660】 106. 如實施例104之組合物，其中該分支鏈烴油包含角鯊烷或角鯊烯。

【0661】 107. 如實施例98之組合物，其中該潤膚劑包含分支鏈飽和烴油。

【0662】 108. 如實施例86至107之組合物，其中該潤膚劑包含三酸甘油酯油、異丙酯及飽和或分支鏈烴油中之至少兩者。

【0663】 109. 如實施例108之組合物，其中該潤膚劑包含異硬脂酸異丙酯、角鯊烷、角鯊烯或MCT油中之至少兩者。

【0664】 110. 如實施例86至106之組合物，其中該潤膚劑包含三酸甘油酯油、異丙酯或飽和分支鏈烴油。

【0665】 111. 如實施例109之組合物，其中該潤膚劑包含MCT油、異丙酯或角鯊烷。

【0666】 112. 如實施例108之組合物，其中該異丙酯包含異硬脂酸異丙酯。

【0667】 113. 如實施例100之組合物，其中該組合物提供以下特徵中之至少兩種、三種或四種：

增加托法替尼鹽之化學穩定性；

減少或消除球狀化；

當局部施用至皮膚或黏膜時，增加托法替尼向皮膚或黏膜中遞送；

當局部施用至皮膚或黏膜時，減少托法替尼透過皮膚或黏膜遞送；及

當局部施用至皮膚時，增加托法替尼向表皮中遞送且減少透過皮膚遞送。

【0668】 114. 如實施例100之組合物，其中該托法替尼為醫藥學上可接受之鹽，且其中該鹽為檸檬酸托法替尼。

【0669】 115. 如實施例86至114之組合物，其中該載劑除該彈性體以外還包含矽酮油。

【0670】 116. 如實施例115之組合物，其中該矽酮油為環甲矽酮或二甲矽酮。

【0671】 117. 如實施例86至116之組合物，其中以該組合物之重量計，該彈性體為約75%至約97%。

【0672】 118. 如實施例86至116之組合物，其中以該組合物之重量計，該彈性體為約80%至約93%。

【0673】 119. 如實施例86至116之組合物，其中以該組合物之重量計，該彈性體為約86%至約89%。

【0674】 120. 如實施例86至119之組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑為約3%至約25%。

【0675】 121. 如實施例86至119之組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑為約7%至約20%。

【0676】 122. 如實施例86至119之組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑為約11%至約14%。

【0677】 123. 如實施例6至122之組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑為約12%、約13%、或約14%。

【0678】 124. 如實施例115至116之組合物，其中以該組合物之重量計，該矽酮油為約1%至約75%、或約5%至約50%、或約7%至約30%、或約10%至約

15%。

【0679】 125. 如實施例86至124之組合物，其中以該組合物之重量計，該膠凝劑為約0.5%至約15%、或約1%至約13%、或約5%至約12%、或約8%至約11%。

【0680】 126. 如實施例86至125之組合物，其中該載劑包含彈性體及至少兩種潤膚劑，其中潤膚劑與彈性體之比率為約1:30至約1:3。

【0681】 127. 如實施例86至125之組合物，其中該載劑包含彈性體及至少兩種潤膚劑，其中潤膚劑與彈性體之比率為約1:9至約1:6、約1:8至約1:7、約1:7、約3:22或約1:8。

【0682】 128. 如實施例86至127之組合物，其中該潤膚劑在室溫下為液體。

【0683】 129. 如實施例128之組合物，其中該溫度為約25℃。

【0684】 130. 如任何前述實施例之組合物，其中該托法替尼之濃度足以結合至哺乳動物之皮膚之施用區域中之真皮或表皮中之詹納斯激酶(JAK)受體。

【0685】 131. 如實施例130之組合物，其中該皮膚屬於人類個體。

【0686】 132. 如實施例130之組合物，其中該等受體為JAK 3受體。

【0687】 133. 如實施例130之組合物，其中該等受體為JAK 1受體。

【0688】 134. 如實施例131之組合物，其中該等受體為JAK 3受體。

【0689】 135. 如實施例131之組合物，其中該等受體為JAK 1受體。

【0690】 136. 如實施例130至135中任一者之組合物，其中該托法替尼之有效濃度足以在哺乳動物之施用區域中之真皮或表皮中達到JAK受體之表觀最大抑制，如當該組合物中以重量%計之托法替尼濃度顯著額外增加未引起治療病症之效應顯著增加時所指示。

【0691】 137. 如實施例130至135中任一者之組合物，其中該托法替尼之有效濃度足以在人類個體之施用區域中之真皮或表皮中達到JAK受體之表觀最大抑制，如當該組合物中以重量%計之托法替尼濃度顯著額外增加未引起治療病症之效應顯著增加時所指示。

【0692】 138. 如實施例86至135中任一者之組合物，其中該托法替尼之濃度足以在哺乳動物之皮膚之施用區域中之真皮或表皮中達到平台效應。

【0693】 139. 如任何前述實施例之組合物，其中該托法替尼之濃度足以在人類個體之施用區域中之真皮或表皮中達到平台效應。

【0694】 140. 如實施例136至139中任一者之組合物，其中該病症為異位性皮炎，且以該組合物之重量計，該有效濃度為約0.6%或更高，例如0.8%、1.2%或1.5%。

【0695】 141. 如前述實施例86至140中任一者之組合物，其中該載劑不含或實質上不含水、表面活性劑、親水性化合物、防腐劑、抗氧化劑、清除劑、螯合劑或其他穩定劑中之一或多者。

【0696】 142. 如實施例141之組合物，其中該組合物為無水的或實質上無水的。

【0697】 143. 如實施例141之組合物，其中該組合物之Aw值小於0.9。

【0698】 144. 如實施例141之組合物，其中該組合物之Aw值小於0.8。

【0699】 145. 如實施例141之組合物，其中該組合物之Aw值小於0.7。

【0700】 146. 如實施例141之組合物，其中該組合物之Aw值小於0.6。

【0701】 147. 如實施例86至146中任一者之組合物，其中該托法替尼為化學穩定的。

【0702】 148. 如實施例147之組合物，其中該托法替尼在25℃下化學穩定至少3個月。

【0703】 149. 如實施例147之組合物，其中該托法替尼在25℃下化學穩定至少6個月。

【0704】 150. 如實施例147之組合物，其中當在25℃下儲存3個月時，至少90質量%之該托法替尼或其鹽存在於該組合物中。

【0705】 151. 如實施例147之組合物，其中當在25℃下儲存6個月時，至少約90質量%之該托法替尼或其鹽存在於該組合物中。

【0706】 152. 如實施例147之組合物，其中當在25℃下儲存3個月時，至少約95質量%之該托法替尼或其鹽存在於該組合物中。

【0707】 153. 如實施例147之組合物，其中當在25℃下儲存6個月時，至少約95質量%之該托法替尼或其鹽存在於該組合物中。

【0708】 154. 如實施例147之組合物，其中當在25℃下儲存3個月時，至少約98質量%之該托法替尼或其鹽存在於該組合物中。

【0709】 155. 如實施例147之組合物，其中當在25℃下儲存6個月時，至少約98質量%之該托法替尼或其鹽存在於該組合物中。

【0710】 156. 如實施例147之組合物，其中當在25℃下儲存3個月時，至少約99質量%之該托法替尼或其鹽存在於該組合物中。

【0711】 157. 如實施例147之組合物，其中當在25℃下儲存6個月時，至少約99質量%之該托法替尼或其鹽存在於該組合物中。

【0712】 158. 如實施例147至157中任一者之組合物，其中該組合物係儲存在40℃下。

【0713】 159. 如實施例147至157中任一者之組合物，其中與時間0相比，當該組合物在25℃下儲存3個月時量測到少於約0.1質量%之雜質B。

【0714】 160. 如任何前述實施例之組合物，其中與時間0相比，當該組合物在25℃下儲存6個月時量測到少於約0.1質量%之雜質B。

【0715】 161. 如實施例159至160中任一者之組合物，其中該組合物係儲存在40℃下。

【0716】 162. 如實施例107至112中任一者之組合物，其中該組合物之黏附性、表面能、表面張力或界面張力中之一或多者有所降低。

【0717】 163. 如實施例162之組合物，其中該降低足以阻止顯著黏附至金屬表面。

【0718】 164. 如實施例162之組合物，其中該降低足以阻止顯著黏附至移動的金屬表面。

【0719】 165. 如實施例163至164之組合物，其中該金屬為不鏽鋼。

【0720】 166. 如實施例162之組合物，其中該降低足以阻止顯著黏附至塑膠表面。

【0721】 167. 如實施例162之組合物，其中該降低足以阻止顯著黏附至移動的塑膠表面。

【0722】 168. 如實施例162之組合物，其中該載劑與托法替尼之表面能低於托法替尼與金屬之表面能。

【0723】 169. 如實施例162之組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)低於托法替尼與金屬之界面張力。

【0724】 170. 如實施例162之組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與金屬之界面張力低至少約5%。

【0725】 171. 如實施例162之組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與金屬之界面張力低至少約10%。

【0726】 172. 如實施例162之組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與金屬之界面張力低至少約15%。

【0727】 173. 如實施例168至172中任一者之組合物，其中該金屬為不鏽

鋼。

【0728】 174. 如實施例162之組合物，其中該載劑與托法替尼之表面能低於托法替尼與塑膠之表面能。

【0729】 175. 如實施例162之組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)低於托法替尼與塑膠之界面張力。

【0730】 176. 如實施例162之組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與塑膠之界面張力低至少約5%。

【0731】 177. 如實施例162之組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與塑膠之界面張力低至少約10%。

【0732】 178. 如實施例162之組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與塑膠之界面張力低至少約15%。

【0733】 179. 如實施例166至167及174至178之組合物，其中該塑膠為PTFE (聚四氟乙烯)。

【0734】 180. 如實施例162之組合物，其中該組合物之表面能低於該托法替尼與金屬之表面能。

【0735】 181. 如實施例162之組合物，其中未微粉化托法替尼與該組合物之間的界面張力小於約1.6 mN/m或在約1.5 mN/m與約1.1 mN/m之間。

【0736】 182. 如實施例162之組合物，其中微粉化托法替尼與該組合物之間的界面張力小於約2.5 mN/m或在約1.8 mN/m與約2.3 mN/m之間。

【0737】 183. 如實施例162之組合物，其中該組合物之表面張力足以阻止托法替尼黏附至表面。

【0738】 184. 如實施例183之組合物，其中該表面為金屬，諸如不鏽鋼。

【0739】 185. 如實施例183之組合物，其中該表面為塑膠。

【0740】 186. 如實施例162至185之組合物，其中該潤膚劑包含分支鏈烴

油、分支鏈烷基酯、液體脂肪醇或液體脂肪酸中之一或多者。

【0741】 187. 如實施例162至185之組合物，其中該潤膚劑包含分支鏈飽和烴油、異丙酯、液體脂肪醇或液體脂肪酸中之一或多者。

【0742】 188. 如實施例162至185之組合物，其中該潤膚劑包含角鯊烷、異硬脂酸異丙酯或油醇中之一或多者。

【0743】 189. 如實施例101至112中任一者之組合物，其中載劑基質與潤膚劑之比率小於約9:1。

【0744】 190. 如實施例101至112中任一者之組合物，其中載劑基質與潤膚劑之比率在約9:1與約6:1之間。

【0745】 191. 如實施例101至112中任一者之組合物，其中載劑基質與潤膚劑之比率在約8:1與約7:1之間，或者為約8:1、或約22:3、或約7:1。

【0746】 192. 如實施例101至112中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該載劑基質為約83%至約90%。

【0747】 193. 如實施例101至112中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該載劑基質為約86%至約88%。

【0748】 194. 如實施例101至112中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該載劑基質為約87%。

【0749】 195. 如實施例101至112中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑為約10%至約16%。

【0750】 196. 如實施例101至112中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑為約11%至約14%。

【0751】 197. 如實施例101至112中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑為約12%。

【0752】 198. 如實施例189至197中任一者之組合物，其中以該組合物之

重量計，該托法替尼為約0.3%至約5%，例如0.3%至約3%、約0.3%至約2%、約0.3%至約1.2%、約0.6%至約2.2%、約1%至約2%、約1.2%至約1.8%、約0.5%至約1.6%、約0.5%至約0.7%、約0.8%至約1.6%、約0.4%至約1.0%、約0.45%至約0.8%、或約0.5%至約0.7%；或約0.4%、約0.45%、約0.5%、約0.55%、約0.6%、約0.65%、約0.7%、約0.75%、約0.8%、約0.85%、約0.9%、約1%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、或約1.6%。

【0753】 199. 如實施例198之組合物，其中該載劑基質包含彈性體且以該組合物之重量計佔約83%至約90%，並且該潤膚劑以該組合物之重量計佔約10%至約16%。

【0754】 200. 如實施例198之組合物，其中該載劑基質包含彈性體且以該組合物之重量計佔約86%至約88%，並且該潤膚劑以該組合物之重量計佔約11%至約14%。

【0755】 201. 如實施例32、84、98、99、108及110中任一者之組合物，其中該潤膚劑包含三酸甘油酯油，包括MCT油、橄欖油、椰子油、棕櫚油、葵花油、菜籽油、大豆油、落花生油、花生油、玉米油、核桃油、豆油、魚油、牛脂中之一或多者、前述任何一者之餾分、或者其中任兩者或更多者之混合物。

【0756】 202. 如任何前述實施例之組合物，其中該托法替尼為該組合物中之僅有活性劑。

【0757】 203. 如除實施例202以外之任何前述實施例之組合物，其中該組合物進一步包含第二活性劑。

【0758】 204. 如實施例203之組合物，其中該第二活性劑包含JAK抑制劑。

【0759】 205. 如實施例203之組合物，其中該第二活性劑包含止癢劑。

【0760】 206. 如實施例203之組合物，其中該第二活性劑包含麻醉劑。

【0761】 207. 如任何實施例203之組合物，其中該第二活性劑包含抗生素。

【0762】 208. 如實施例203之組合物，其中該第二活性劑包含類固醇。

【0763】 209. 如實施例203之組合物，其中該第二活性劑包含非類固醇消炎藥(NSAID)。

【0764】 210. 如實施例203之組合物，其中該第二活性劑包含類視色素。

【0765】 211. 如實施例203之組合物，其中該第二活性劑包含二羧酸。

【0766】 212. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑或組合物在室溫下為凝膠或半固體或液體。

【0767】 213. 如實施例212之組合物，其中該組合物在室溫下為凝膠。

【0768】 214. 如實施例212之組合物，其中該組合物在室溫下為半固體。

【0769】 215. 如實施例212之組合物，其中該組合物在室溫下為液體。

【0770】 216. 如任何前述實施例之組合物，其中該組合物為可發泡的。

【0771】 217. 如任何前述實施例之組合物，其中可發泡組合物包含發泡佐劑。

【0772】 218. 如任何前述實施例之組合物，其中可發泡組合物包含推進劑。

【0773】 219. 如任何前述實施例之組合物，其中可發泡組合物在自加壓罐釋放時形成泡沫。

【0774】 220. 如任何前述實施例之組合物，其中該組合物當施用至表面時不流動。

【0775】 221. 如任何前述實施例之組合物，其中該組合物當施用於皮膚或黏膜表面時具有生物黏附或黏膜黏附性質。

【0776】 222. 如任何前述實施例之組合物，其中該組合物形成準層。

【0777】 223. 如任何前述實施例之組合物，其中該準層促進該托法替尼吸收至皮膚之表皮及真皮層中。

【0778】 224. 如任何前述實施例之組合物，其中該準層促進該托法替尼吸收至黏膜中。

【0779】 225. 如任何前述實施例之組合物，其中該準層促進該托法替尼吸收至體腔襯層中。

【0780】 226. 如實施例222至225中任一者之組合物，其中托法替尼鹽向皮膚、黏膜或體腔襯層中之遞送高於托法替尼鹼。

【0781】 227. 如實施例222至225中任一者之組合物，其中托法替尼鹽在皮膚、黏膜及體腔襯層中之遞送比托法替尼鹼高出超過約50%、或超過約100%、或超過約200%。

【0782】 228. 如實施例222至225中任一者之組合物，其中托法替尼鹽透過皮膚、黏膜及體腔襯層之遞送相當於或低於托法替尼鹼。

【0783】 229. 如實施例226至228中任一者之組合物，其中儘管托法替尼不溶於或實質上不溶於該載劑基質及潤膚劑，但該載劑基質及潤膚劑協同作用以增強遞送。

【0784】 230. 如實施例229之組合物，其中該載劑基質包含ST-彈性體10，且該潤膚劑包含MCT油。

【0785】 231. 如任何前述實施例(除了提供不含以下中之一或多者的組合物的實施例)之組合物，其進一步包含以下中之至少一者：芳香劑、掩蔽劑、緩衝劑、pH劑、防腐劑、螯合劑、抗氧化劑、清除劑、增稠劑、稀釋劑或者其中兩者或更多者之任何混合物。

【0786】 232. 如任何前述實施例(除了提供不含以下中之一或多者的組合

物的實施例)之組合物，其進一步包含以下中之至少一者：防腐劑、螯合劑、抗氧化劑、清除劑或者其中兩者或更多者之任何混合物。

【0787】 233. 在一或多個實施例中，提供一種套組，其包括處於容器中之如前述實施例中任一者之組合物及可連接至該容器之拋棄式施藥器。

【0788】 234. 如前述實施例中任一者之套組，其中該容器包括適合遞送測定單位劑量之單位劑量構件。

【0789】 235. 如實施例234之套組，其中該單位劑量為約0.1 g、或約0.2 g、或約0.3 g、或約0.4 g、或約0.5 g、或約0.6 g、或約0.7 g、或約0.8 g、或約0.9 g、或約1.0 g。

【0790】 236. 如前述實施例中任一者之套組，其中該拋棄式施藥器經改適以便將該組合物遞送至體腔。

【0791】 237. 如前述實施例中任一者之套組，其中該拋棄式施藥器經改適以便將該組合物遞送至皮膚表面。

【0792】 238. 如前述實施例中任一者之套組，其中該拋棄式施藥器經改適以便將該組合物遞送至黏膜表面。

【0793】 239. 在一或多個實施例中，提供一種治療皮膚病症之方法，其包括向個體之皮膚施用如前述實施例中任一者之組合物。

【0794】 240. 在一或多個實施例中，提供一種治療黏膜病症之方法，其包括向個體之黏膜施用如前述實施例中任一者之組合物。

【0795】 241. 在一或多個實施例中，提供一種治療體腔病症之方法，其包括向個體之體腔施用如前述實施例中任一者之組合物。

【0796】 242. 如實施例239之方法，其中該病症包括皮炎、異位性皮炎、牛皮癬或濕疹。

【0797】 243. 在一或多個實施例中，提供一種治療或預防皮膚病症或其

惡化之方法，其包括向個體之皮膚施用包含托法替尼鹽及該托法替尼鹽懸浮或實質上懸浮於其中之載劑的局部組合物，其中該載劑包含：

(i) 載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；及

(ii) 至少一種潤膚劑；且

其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼鹽的滲透增強劑；且其中至少約99.9%之該托法替尼鹽為懸浮的。

【0798】 244. 如實施例243之方法，其中該病症為皮膚病症、黏膜病症或體腔病症。

【0799】 245. 如實施例244之方法，其中該皮膚病症為濕疹。

【0800】 246. 如實施例245之方法，其中該濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。

【0801】 247. 如實施例244之方法，其中該皮膚病症為皮炎。

【0802】 248. 如實施例245之方法，其中該皮膚病症為異位性皮炎。

【0803】 249. 如實施例244之方法，其中該皮膚病症為牛皮癬。

【0804】 250. 如實施例243至249中任一者之方法，其中該托法替尼係遞送至表皮及真皮中。

【0805】 251. 如實施例250之方法，其中達至表皮之遞送高於達至真皮之遞送。

【0806】 252. 如實施例250之方法，其中該達至表皮之遞送比該達至真皮之遞送高出至少約20%、或至少約50%、或至少約100%、或至少約150%、或至少約200%、或至少約250%、或至少約300%。

【0807】 253. 如實施例252之方法，其中該達至表皮之遞送表示為佔施用劑量之百分比。

【0808】 254. 如實施例250之方法，其中以佔施用劑量之百分比計，該達至表皮之遞送比該達至真皮之遞送高出至少約100%。

【0809】 255. 如實施例250之方法，其中該托法替尼達至真皮及表皮之局部遞送為該托法替尼透過皮膚之遞送的約或超過20倍。

【0810】 256. 如實施例243至255中任一者之方法，其中該組合物中之托法替尼鹽之有效濃度足以在治療該病症之人類個體之真皮或表皮中達到平台效應。

【0811】 257. 如實施例256之方法，其中該托法替尼鹽之濃度對應於以該組合物之重量計佔約0.5%至約0.7%之托法替尼。

【0812】 258. 如實施例257之方法，其中該托法替尼鹽之濃度對應於以該組合物之重量計佔約0.3%至約5%，例如0.3%至約3%、約0.3%至約2%、約0.3%至約1.2%、約0.6%至約2.2%、約1%至約2%、約1.2%至約1.8%、約0.5%至約1.6%、約0.5%至約0.7%、約0.8%至約1.6%、約0.4%至約1.0%、約0.45%至約0.8%、或約0.5%至約0.7%；或約0.4%、約0.45%、約0.5%、約0.55%、約0.6%、約0.65%、約0.7%、約0.75%、約0.8%、約0.85%、約0.9%、約1%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%或約1.6%之托法替尼。

【0813】 259. 如實施例239至258中任一者之方法，其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼的滲透增強劑，其中該比例為至少0.1重量%。

【0814】 260. 如實施例239至259中任一者之方法，其中該載劑不含或實質上不含親水性溶劑。

【0815】 261. 如實施例239至259中任一者之方法，其中該載劑基質以該組合物之重量計佔約83%至約89%，並且該潤膚劑以該組合物之重量計佔約10%至約16%。

【0816】 262. 如實施例261之方法，其中該載劑基質包含ST-彈性體10，且該潤膚劑包含MCT油。

【0817】 263. 如實施例262之方法，其中該潤膚劑進一步包含角鯊烷、異丙酯及油醇中之一或多者。

【0818】 264. 如實施例239至263中任一者之方法，其中該組合物係施用至該病症之區域。

【0819】 265. 如實施例239至263中任一者之方法，其中該組合物係施用至該病症之區域周圍之區域。

【0820】 266. 如實施例239至264中任一者之方法，其中該組合物係施用至該病症之區域及該病症周圍之區域。

【0821】 267. 如實施例239至266中任一者之方法，其中每日施用一次該組合物。

【0822】 268. 如實施例239至266中任一者之方法，其中每日施用兩次該組合物。

【0823】 269. 如實施例239至266中任一者之方法，其中每日施用至少一次該組合物，持續至少7天。

【0824】 270. 如實施例239至266中任一者之方法，其中每日施用至少一次該組合物，持續至少14天。

【0825】 271. 如實施例239至266中任一者之方法，其中每日施用至少一次該組合物，持續至少4週。

【0826】 272. 如實施例239至266中任一者之方法，其中每日施用至少一次該組合物，持續至少8週。

【0827】 273. 如實施例239至266中任一者之方法，其中每日施用至少一次該組合物，持續至少12週。

【0828】 274. 如實施例239至266中任一者之方法，其中該組合物係在初始治療時段後作為維持劑量施用。

【0829】 275. 如實施例239至266中任一者之方法，其中在不連續日施用該維持劑量。

【0830】 276. 如實施例275之方法，其中隔日施用該維持劑量。

【0831】 277. 如實施例275之方法，其中每週施用兩次該維持劑量。

【0832】 278. 如實施例239至277中任一者之方法，其中局部施用之托法替尼之全身暴露比經口施用相同量時低得多。

【0833】 279. 如實施例278之方法，其中該全身暴露低至少20倍。

【0834】 280. 如實施例278之方法，其中該全身暴露低至少50倍。

【0835】 281. 如實施例278之方法，其中該全身暴露低至少100倍。

【0836】 282. 如實施例278之方法，其中該全身暴露低至少200倍。

【0837】 283. 如實施例278之方法，其中該全身暴露低至少400倍。

【0838】 284. 如實施例278之方法，其中該全身暴露低至少500倍。

【0839】 285. 如實施例242、246及248中任一者之方法，其中與安慰劑相比，異位性皮炎指數降低了約25%。

【0840】 286. 如實施例285之方法，其中該指數小於三。

【0841】 287. 如實施例285之方法，其中該指數為約2.5。

【0842】 288. 如實施例239至287中任一者之方法，其中該載劑不含或實質上不含水、表面活性劑、親水性化合物、防腐劑、抗氧化劑、清除劑、螯合劑及其他穩定劑中之一或多者。

【0843】 289. 如實施例239至287中任一者之方法，其中該載劑不為乳液。

【0844】 290. 如實施例243之方法，其中該組合物為凝膠。

【0845】 291. 在一或多個實施例中，提供一種組合物，該組合物包含托法替尼及該托法替尼之一部分懸浮於其中之載劑，其中該載劑包含：

(i) 載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；及

(ii) 至少一種潤膚劑；及

(iii) 該托法替尼在其中具有一定溶解度之至少一種化合物；且

其中少於約99.9%之該托法替尼為懸浮的。

【0846】 292. 如實施例291之組合物，其中少於約99.8%、或少於約99.7%、少於約99.6%、或少於約99.5%、少於約99.3%、或少於約99%之該托法替尼為懸浮的。

【0847】 293. 如實施例292之組合物，其中該托法替尼為鹽。

【0848】 294. 如實施例291至292中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.3%至約5%，例如0.3%至約3%、約0.3%至約2%、約0.3%至約1.2%、約0.6%至約2.2%、約1%至約2%、約1.2%至約1.8%、約0.5%至約1.6%、約0.5%至約0.7%、約0.8%至約1.6%、約0.4%至約1.0%、約0.45%至約0.8%、或約0.5%至約0.7%；或約0.4%、約0.45%、約0.5%、約0.55%、約0.6%、約0.65%、約0.7%、約0.75%、約0.8%、約0.85%、約0.9%、約1%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、或約1.6%。

【0849】 295. 在一或多個實施例中，提供一種治療或預防皮膚病症或其惡化之方法，其包括向個體之皮膚施用如實施例293至294中任一者之局部組合物。

【0850】 296. 如實施例295之方法，其中該病症包括濕疹、皮炎或牛皮癬，其中該濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。

【0851】 297. 在一或多個實施例中，提供一種局部組合物，該局部組合物包含JAK抑制劑及該JAK抑制劑懸浮或實質上懸浮於其中之載劑，其中該載劑包含：

(i) 載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；及

(ii) 至少一種潤膚劑；且

其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該JAK抑制劑的滲透增強劑；且其中至少約99.9%之該JAK抑制劑為懸浮的。

【0852】 298. 如實施例297之組合物，其中該JAK抑制劑為鹽。

【0853】 299. 如實施例297之組合物，其中以該組合物之重量計，該JAK抑制劑為約0.3%至約5%，例如0.3%至約3%、約0.3%至約2%、約0.3%至約1.2%、約0.6%至約2.2%、約1%至約2%、約1.2%至約1.8%、約0.5%至約1.6%、約0.5%至約0.7%、約0.8%至約1.6%、約0.4%至約1.0%、約0.45%至約0.8%、或約0.5%至約0.7%；或約0.4%、約0.45%、約0.5%、約0.55%、約0.6%、約0.65%、約0.7%、約0.75%、約0.8%、約0.85%、約0.9%、約1%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、或約1.6%。

【0854】 300. 一種治療或預防皮膚病症或其惡化之方法，其包括向個體之皮膚施用如實施例297至299中任一者之局部組合物。

【0855】 301. 如實施例300之方法，其中該病症包括濕疹、皮炎或牛皮癬，其中該濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。

【0856】 302. 在一或多個實施例中，提供一種組合物，其包含JAK抑制劑及該JAK抑制劑之一部分懸浮於其中之載劑，其中該載劑包含：

(i) 載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠

化礦物油、至少一種膠凝劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；及

(ii) 至少一種潤膚劑；及

(iii) 該JAK抑制劑在其中具有一定溶解度之至少一種化合物；且

其中少於約99.9%之該JAK抑制劑為懸浮的。

【0857】 303. 如實施例302之組合物，其中少於約99.8%、或少於約99.7%、少於約99.6%、或少於約99.5%、少於約99.3%、或少於約99%之該JAK抑制劑為懸浮的。

【0858】 304. 如實施例302之組合物，其中該JAK抑制劑為鹽。

【0859】 305. 如實施例302之組合物，其中以該組合物之重量計，該JAK抑制劑為約0.3%至約5%，例如0.3%至約3%、約0.3%至約2%、約0.3%至約1.2%、約0.6%至約2.2%、約1%至約2%、約1.2%至約1.8%、約0.5%至約1.6%、約0.5%至約0.7%、約0.8%至約1.6%、約0.4%至約1.0%、約0.45%至約0.8%、或約0.5%至約0.7%；或約0.4%、約0.45%、約0.5%、約0.55%、約0.6%、約0.65%、約0.7%、約0.75%、約0.8%、約0.85%、約0.9%、約1%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、或約1.6%。

【0860】 306. 在一或多個實施例中，提供一種治療或預防皮膚病症或其惡化之方法，其包括向個體之皮膚施用如實施例302至305中任一者之局部組合物。

【0861】 307. 如實施例306之方法，其中該病症包括濕疹、皮炎或牛皮癬，其中該濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。

【0862】 308. 在一或多個實施例中，提供一種局部組合物，該局部組合物包含醫藥學有效量之活性劑及該活性劑懸浮或實質上懸浮於其中之載劑，其中該載劑包含：

(i) 載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；及

(ii) 至少一種潤膚劑；

其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該活性劑的滲透增強劑；且

其中至少約99.9%之該活性劑為懸浮的。

【0863】 309. 如實施例308之組合物，其中該活性劑為鹽。

【0864】 310. 在一或多個實施例中，提供一種治療或預防皮膚病症或其惡化之方法，其包括向個體之皮膚施用如實施例308至309中任一者之局部組合物。

【0865】 311. 如實施例310之方法，其中該病症包括濕疹、皮炎或牛皮癬，其中該濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。

【0866】 312. 在一或多個實施例中，提供一種組合物，其包含活性劑及該活性劑之一部分懸浮於其中之載劑，其中該載劑包含：

(i) 載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；及

(ii) 至少一種潤膚劑；及

(iii) 該活性劑在其中具有一定溶解度之至少一種化合物；且

其中少於約99.9%之該活性劑為懸浮的。

【0867】 313. 如實施例312之組合物，其中少於約99.8%、或少於約99.7%、少於約99.6%、或少於約99.5%、少於約99.3%、或少於約99%之該活性劑為懸浮的。

【0868】 314. 如實施例312之組合物，其中該活性劑為鹽。

【0869】 315. 在一或多個實施例中，提供一種治療或預防皮膚病症或其

惡化之方法，其包括向個體之皮膚施用如實施例312至314中任一者之局部組合物。

【0870】 316. 如實施例315之方法，其中該病症包括濕疹、皮炎或牛皮癬，其中該濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。

【0871】 317. 在一或多個實施例中，提供一種用於懸浮或實質上懸浮至少約99.9%之活性劑的局部載劑組合物，其中該載劑包含：

(i) 載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；及

(ii) 至少一種潤膚劑；且

其中該載劑不含或實質上不含可溶解一定比例之該活性劑的滲透增強劑。

【0872】 318. 如實施例317之組合物，其進一步包含第二活性劑，其中該第二活性劑包含JAK抑制劑。

【0873】 319. 如實施例318之組合物，其中該JAK抑制劑為鹽。

【0874】 320. 如實施例318之組合物，其中該JAK抑制劑為托法替尼。

【0875】 321. 如實施例320之組合物，其中該托法替尼為鹽。

【0876】 322. 如實施例321之組合物，其中該鹽為檸檬酸托法替尼。

【0877】 323. 如實施例321之組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.3%至約5%，例如0.3%至約3%、約0.3%至約2%、約0.3%至約1.2%、約0.6%至約2.2%、約1%至約2%、約1.2%至約1.8%、約0.5%至約1.6%、約0.5%至約0.7%、約0.8%至約1.6%、約0.4%至約1.0%、約0.45%至約0.8%、或約0.5%至約0.7%；或約0.4%、約0.45%、約0.5%、約0.55%、約0.6%、約0.65%、約0.7%、約0.75%、約0.8%、約0.85%、約0.9%、約1%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、或約1.6%。

【0878】 324. 在一或多個實施例中，提供一種治療或預防皮膚病症或其惡化之方法，其包括向個體之皮膚施用如實施例317至323中任一者之局部載劑組合物。

【0879】 325. 如實施例324之方法，其中該病症包括濕疹、皮炎或牛皮癬，其中該濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。

【0880】 326. 在一或多個實施例中，提供一種用於懸浮活性劑之一部分且溶解活性劑之一部分的載劑組合物，其中該載劑包含：

(i) 載劑基質，其包含處於至少一種親脂性溶劑或油中之至少一種彈性體、膠化礦物油、至少一種膠凝劑，以及其中任兩者或更多者之混合物；及

(ii) 至少一種潤膚劑；及

(iii) 該活性劑在其中具有一定溶解度之至少一種化合物；且

其中欲懸浮之部分少於該活性劑之約99.9%。

【0881】 327. 如實施例326之組合物，其中欲溶解之部分多達約15%。

【0882】 328. 如實施例327之組合物，其中欲溶解之部分超過約0.2%、超過約0.3%、超過約0.4%、超過約0.5%、超過約0.7%、或超過約1%。

【0883】 329. 如實施例327之組合物，其中該活性劑為鹽。

【0884】 330. 在一或多個實施例中，提供一種治療或預防皮膚病症或其惡化之方法，其包括向個體之皮膚施用如實施例326至329中任一者之局部組合物。

【0885】 331. 如實施例330之方法，其中該病症包括濕疹、皮炎或牛皮癬，其中該濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。

【0886】 332. 如實施例203之組合物，其中該第二活性劑包含煤焦油。

其他實施例

【0887】 333. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑包含至少一種不溶解活性劑，例如JAK抑制劑，例如檸檬酸托法替尼之潤膚劑，其中該至少一種潤膚劑改良了該活性劑向皮膚中滲透。

【0888】 334. 如實施例333之組合物，其中向表皮中滲透得以改良。

【0889】 335. 如實施例333之組合物，其中向真皮中滲透得以改良。

【0890】 336. 如實施例333之組合物，其中向表皮及真皮中滲透得以改良。

【0891】 337. 如實施例333之組合物，其中向表皮中滲透得以改良。

【0892】 338. 如實施例333之組合物，其中向皮膚中滲透與透過皮膚滲透之比率為約至少50:1、或約至少75:1、或約至少100:1、或約至少125:1、或約至少150:1、或約至少175:1、或約至少200:1、或約至少225:1、或約至少250:1、或約至少275:1、或約至少300:1、或約至少325:1、或約至少350:1、或約至少375:1、或約至少400:1、或約至少425:1、或約至少450:1、或約至少475:1、或約至少500:1。

【0893】 339. 如實施例333之組合物，其中向皮膚中滲透與透過皮膚滲透之比率為約50:1至約500:1、或約100:1至約500:1、或約150:1至約500:1、或約200:1至約500:1、或約250:1至約500:1、或約300:1至約500:1、或約350:1至約500:1、或約400:1至約500:1、或約450:1至約500:1、或約75:1至約450:1、或約100:1至約425:1、或約75:1至約400:1、或約75:1至約375:1、或約75:1至約350:1、或約100:1至約400:1、或約100:1至約375:1、或約100:1至約350:1、或約125:1至約400:1、或約125:1至約375:1、或約125:1至約350:1、或約150:1至約375:1、或約50:1至約50:100、或約50:1至約50:100、或約50:1至約50:150、或約50:1至約50:200、或約50:1至約50:250、或約50:300至約50:350、或約50:1至約

400:1、或約50:1至約450:1、或約50:1至約500:1。

【0894】 340. 如實施例333之組合物，其中活性成分在血液中之pK低。

【0895】 341. 如實施例333至340中任一者之組合物，其中該至少一種潤膚劑包含異硬脂酸異丙酯及或角鯊烯。

【0896】 342. 如實施例333至341中任一者之組合物，其中藉由改變該等潤膚劑之量，該活性成分向皮膚中滲透得以改良。

【0897】 343. 如實施例333至342中任一者之組合物，其中藉由改變該等潤膚劑之量，該活性成分向皮膚中滲透與透過皮膚滲透之比率得以改良。

【0898】 344. 如實施例333至343中任一者之組合物，其中該等潤膚劑包含異硬脂酸異丙酯及角鯊烯。

【0899】 345. 如實施例344之組合物，其中該潤膚劑進一步包含至少MCT油、礦物油或IPP。

【0900】 346. 如實施例345之組合物，其中該潤膚劑進一步包含MCT油、礦物油或IPP中之至少兩者或更多者。

【0901】 347. 如實施例333至346中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑為至少約4%、或至少約6%、或至少約8%、或至少約10%、或至少約12%、或至少約14%、或至少約16%、或至少約18%、或至少約20%、或至少約22%、或至少約24%。

【0902】 348. 如實施例333至347中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑少於約30%、或少於約28%、或少於約26%、或少於約24%、或少於約22%、或少於約20%、或少於約18%、或少於約16%、或少於約14%。

【0903】 349. 如實施例333至348中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑為約4%至約30%、或約5%至約28%、或約6%至約26%、或約7%至約24%、或約8%至約22%、或約8%至約20%、或約8%至約18%、或約

8%至約16%、或約9%至約20%、或約9%至約19%、或約9%至約17%、或約9%至約15%、或約10%至約18%、或約10%至約16%、或約10%至約14%。

【0904】 350. 如實施例333至349中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑為約4%、或約5%、或約6%、或約7%、或約8%、或約9%、或約10%、或約11%、或約12%、或約13%、或約14%、或約15%、或約16%、或約17%、或約18%、或約19%、約20%、或約21%、或約22%、或約23%、或約24%或約25%。

【0905】 351. 如實施例333至350中任一者之組合物，其中該活性劑包含作用於一或多種JAK受體之JAK抑制劑。

【0906】 352. 如實施例333至351中任一者之組合物，其中該JAK抑制劑作用於兩種或更多種JAK受體。

【0907】 353. 如實施例333至352中任一者之組合物，其中該JAK抑制劑包含托法替尼。

【0908】 354. 如實施例353之組合物，其中該JAK抑制劑包含檸檬酸托法替尼。

【0909】 355. 如實施例353至354中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.3%至約5%。

【0910】 356. 如實施例353至355中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.3%至約5%、或0.4%至約4.5%、或0.5%至約4%、或0.6%至約3.5%、或約0.6%至約3%、或0.6%至約3.5%、或約0.6%至約3%、或約0.6%至約2.5%、或約0.6%至約2%、或約0.6%至約2.5%、或0.8%至約3.5%、或約0.8%至約3%、或約0.8%至約2.5%、或約0.8%至約2%、或約0.8%至約1.8%、或約0.8%至約1.5%、或約1%至約3.5%、或約1%至約3%、或約1%至約2.5%、或約1%至約2%、或約1%至約1.8%、或約1%至約1.5%。

【0911】 357. 如實施例353至356中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.3%、或約0.4%、或約0.5%、或約0.6%、或約0.7%、或約0.8%、或約0.9%、或約1%、或約1.1%、或約1.2%、或約1.3%、或約1.4%、或約1.5%、或約1.6%、或約1.7%、或約1.8%、或約1.9%、或約2.0%、或約2.1%、或約2.2%、或約2.3%、或約2.4%、或約2.5%、或約2.6%、或約2.7%、或約2.8%、或約2.9%、或約3%、或約3.1%、或約3.2%、或約3.3%、或約3.4%、或約3.5%、或約3.6%、或約3.7%、或約3.8%、或約3.9%、或約4%、或約4.1%、或約4.2%、或約4.3%、或約4.4%、或約4.5%、或約4.6%、或約4.7%、或約4.8%、或約4.9%、或約5%。

【0912】 358. 如實施例353至357中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約1%、或約1.1%、或約1.2%、或約1.3%、或約1.4%、或約1.5%、或約1.6%、或約1.7%、或約1.8%。

【0913】 359. 如實施例353至358中任一者之組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約1.2%、或約1.3%、或約1.4%、或約1.5%。

【0914】 360. 如實施例353至359中任一者之組合物，其進一步包含第二活性劑。

【0915】 361. 如實施例360之組合物，其中該第二活性劑包含JAK抑制劑、止癢劑、麻醉劑、抗生素、抗異位性皮炎劑、抗禿髮劑、抗組胺劑、抗纖維蛋白溶解劑、防瘢痕形成劑、半胱胺酸蛋白酶抑制劑、絲胺酸蛋白酶抑制劑、抗白癜風劑、抗牛皮癬劑、MEK抑制劑、免疫抑制劑、神經鞘胺醇-1-磷酸受體調節劑或促效劑、類固醇、NSAID、類視色素或二羧酸中之一或多者。

【0916】 362. 如實施例360之組合物，其中該第二活性劑包含舍利福倫(seliforant)及或芬戈莫德。

【0917】 363. 如實施例360之組合物，其中該第二活性劑包含胺基己酸及

或曲美替尼二甲亞碸(trametinib dimethylsulfoxide)。

【0918】 364. 在一或多個實施例中，提供一種治療JAK相關疾患之方法，其包括向個體之皮膚或黏膜施用如實施例333至363中任一者之組合物。

【0919】 365. 在一或多個實施例中，提供一種治療或預防皮膚病症或其惡化之方法，其包括向個體之皮膚或黏膜施用如實施例333至364中任一者之組合物。

【0920】 366. 在一或多個實施例中，提供一種治療或預防皮膚病症或其惡化之方法，其包括經口投與舍洛匹坦並局部投與如前述實施例中任一者之組合物，其中該組合物包含托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽，或者該組合物包含托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽及芬戈莫德或其醫藥學上可接受之鹽。

水活性實施例

【0921】 367. 在一或多個實施例中，提供一種根據前述實施例中任一者之組合物或方法，其中該組合物之Aw值小於約0.9。

【0922】 368. 根據實施例366之組合物或方法，其中該組合物之Aw值小於約0.7、或小於約0.6、或小於約0.5、或小於約0.4、或小於約0.3。

【0923】 369. 根據實施例366至367之組合物或方法，其中該組合物之Aw值為約0.7、或約0.6、或約0.55、或約0.5、或約0.45、或約0.4、或約0.35、或約0.3、或約0.25、或約2。

診斷及治療實施例

【0924】 370. 在一或多個實施例中，提供一種治療或預防皮膚病症或其惡化之方法，其包含前述組合物中之任一者，該方法進一步包括診斷該皮膚病症，其中該皮膚病症為異位性皮炎或牛皮癬。

【0925】 371. 在一些實施例中，異位性皮炎之診斷係基於病史特徵、皮膚病變之形態及分佈及相關臨床徵象。在其他實施例中，異位性皮炎之診斷可

包括評估(1)非典型血管反應(例如面色蒼白、白色皮膚劃紋現象、遲發性轉白反應)；(2)毛角化病/白糠疹/多線樣腳掌/鱗癬；(3)眼/眶周變化；(4)其他區域性發現(例如，口周變化/耳周病變)；(5)毛囊周增生/苔癬化/瘙癢病變；以及(6)毛囊炎/毛角化病、化膿性汗腺炎、壞疽性膿皮病、苔蘚化病症，例如扁平苔癬/硬化性苔癬、慢性單純性苔癬/神經性皮炎、原發性瘢痕性禿髮，諸如扁平苔蘚及前額纖維化禿髮，以及蜂窩組織炎。

【0926】 372. 在一些實施例中，異位性皮炎之診斷係基於排除其他病因之其他疾患，包括疥瘡、脂溢性皮炎、接觸性皮炎(刺激性或過敏性)、魚鱗病、皮膚T細胞淋巴瘤、牛皮癬、光敏感性皮膚病、免疫缺陷疾病及紅皮病。

【0927】 373. 在一些實施例中，牛皮癬之診斷係基於涉及對皮膚病變及關節進行形態評估之模式識別。

【0928】 374. 在某些實施例中，牛皮癬為滴狀牛皮癬或膿疱性牛皮癬。

芬戈莫德實施例

【0929】 375. 在一些實施例中，前述組合物中之任一者均包含單獨或與JAK抑制劑組合之芬戈莫德。在某些實施例中，該JAK抑制劑為托法替尼。在一些實施例中，前述組合物中之任一者均為托法替尼與芬戈莫德之組合。在一些實施例中，該芬戈莫德為鹽酸芬戈莫德，且該托法替尼為檸檬酸托法替尼。在一些實施例中，該芬戈莫德為芬戈莫德游離鹼，且該托法替尼為托法替尼游離鹼。在一些實施例中，若該芬戈莫德為芬戈莫德游離鹼，則該托法替尼為鹽，例如檸檬酸托法替尼。在一些實施例中，若該芬戈莫德為鹽，例如鹽酸芬戈莫德，則該托法替尼為游離鹼。在一些實施例中，包含托法替尼而不含芬戈莫德之前述組合物中之任一者均替代地提供有芬戈莫德而非托法替尼。在一或多個實施例中，任何此種芬戈莫德調配物均提供有治療有效量之芬戈莫德。在一些實施例中，芬戈莫德之治療有效量可為以組合物之重量計在約0.001%至約

1%之間，例如，該芬戈莫德之濃度以該組合物之重量計為約0.001%至約0.01%，或以該組合物之重量計為約0.005%至約0.01%，或以該組合物之重量計為0.005%至約0.02%，或以該組合物之重量計為約0.01%至約0.02%，或以該組合物之重量計為約0.01%至約0.1%或約0.001%至約0.1%，或如本文中其他部分描述或說明之此種其他量或範圍。

【0930】 376. 在一或多個實施例中，提供一種治療或改善皮膚病症之方法，其包括投與包含治療有效量之芬戈莫德或其醫藥學上可接受之鹽的組合物，其中該皮膚病症為異位性皮炎、尋常性魚鱗癬、牛皮癬、皮炎、濕疹、白癜風、禿髮、全部禿髮、全身禿髮、自體免疫性大疱性皮膚病症(諸如尋常性天疱瘡(PV)或大疱性類天疱瘡(BP))、皮疹、皮膚刺激、皮膚敏化(例如接觸性皮炎或過敏性接觸性皮炎)、慢性非典型嗜中性皮膚病伴隨脂肪代謝障礙及體溫升高(CANDLE)、掌蹠膿疱症、魚鱗癬、光化性角化病、瘙癢、紅斑痤瘡、紅斑狼瘡、皮膚炎症、皮膚瘙癢、皮膚感染、皮膚瘢痕(諸如肥厚性瘢痕、瘢痕瘤瘢痕、手術後瘢痕)、痤瘡或尋常痤瘡。在一或多個實施例中，芬戈莫德與一或多種其他活性醫藥劑組合使用。在一或多個實施例中，提供一種治療或改善皮膚病症之方法，其包括投與包含治療有效量之芬戈莫德或其醫藥學上可接受之鹽與另一活性醫藥劑之組合物的組合物，其中該皮膚病症為前述病症中之任一者。在一或多個實施例中，該皮膚病症涉及炎症作為其病因症狀之一。在一或多個實施例中，該芬戈莫德有助於治療或改善炎症或炎性反應。

【0931】 377. 在一些實施例中，局部施用之芬戈莫德之量以該組合物之重量計為約0.0001%至約0.1%、以該組合物之重量計為約0.0002%至約0.1%、以該組合物之重量計為約0.0005%至約0.05%、以該組合物之重量計為約0.001%至約0.01%、以該組合物之重量計為約0.005%至約0.01%、或以該組合物之重量計為約0.001%至約0.05%。

【0932】 378. 在一或多個實施例中，提供一種治療皮膚病症之方法，其包括投與包含治療有效量之芬戈莫德或其醫藥學上可接受之鹽與托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽之組合的組合物，其中該皮膚病症為異位性皮炎、尋常性魚鱗癬、牛皮癬、皮炎、濕疹、白癜風、禿髮、全部禿髮、全身禿髮、自體免疫性大疱性皮膚病症(諸如尋常性天疱瘡(PV)或大疱性類天疱瘡(BP))、皮疹、皮膚刺激、皮膚敏化(例如接觸性皮炎或過敏性接觸性皮炎)、慢性非典型嗜中性皮膚病伴隨脂肪代謝障礙及體溫升高(CANDLE)、掌蹠膿疱症、魚鱗癬、光化性角化病、瘙癢、紅斑痤瘡、紅斑狼瘡、皮膚炎症、皮膚瘙癢、皮膚感染、皮膚瘢痕(諸如肥厚性瘢痕、瘢痕瘤瘢痕、手術後瘢痕)、痤瘡或尋常痤瘡。在一或多個實施例中，提供一種治療皮膚病症之方法，其包括投與包含治療有效量之芬戈莫德或其醫藥學上可接受之鹽與托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽之組合的組合物，其中該皮膚病症為毛囊炎、癤病、毛角化病、化膿性汗腺炎、壞疽性膿皮病、苔癬化病症(例如扁平苔癬、硬化性苔癬、慢性單純性苔癬)、神經性皮炎、原發性瘢痕性禿髮(諸如毛髮扁平苔癬及前額纖維化禿髮)及蜂窩組織炎。

【0933】 379. 在一些實施例中，局部施用之芬戈莫德之量以該組合物之重量計為約0.0001%至約10%，且托法替尼之量以該組合物之重量計為約0.01%至約10%；局部施用之芬戈莫德之量以該組合物之重量計為約0.001%至約1%，且托法替尼之量以該組合物之重量計為約0.05%至約3.05%；局部施用之芬戈莫德之量以該組合物之重量計為約0.002%至約0.1%，且托法替尼之量以該組合物之重量計為約0.1%至約1%；或局部施用之芬戈莫德之量以該組合物之重量計為約0.005%至約0.01%，且托法替尼之量以該組合物之重量計為約0.3%至約0.6%。

【0934】 380. 在一或多個實施例中，提供一種用於製造藥物之組合物，

其包含JAK抑制劑(例如托法替尼)及或S1PR調節劑或促效劑(例如芬戈莫德)，該組合物具有改善或治療皮膚病症之作用。在一或多個實施例中，提供一種組合物在製造藥物中之用途，該組合物包含JAK抑制劑(例如托法替尼)及或S1PR調節劑或促效劑(例如芬戈莫德)且具有改善或治療皮膚病症之作用。在一或多個實施例中，該皮膚病症為JAK相關病症、S1PR調節劑或促效劑相關病症、炎性病症，或者本文中其他部分描述或詳述之病症或疾患中之一或多種。

【0935】 381. 在一或多個實施例中，包含托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽的組合物亦可理解為包括芬戈莫德或其醫藥學上可接受之鹽。在一或多個實施例中，包含芬戈莫德或其醫藥學上可接受之鹽的組合物亦可理解為包括托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

其他實施例：

【0936】 382. 一種局部組合物，該局部組合物包含托法替尼及托法替尼懸浮或實質上懸浮於其中之載劑。

【0937】 383. 如實施例382之局部組合物，其中該載劑包含載劑基質及至少一種潤膚劑，該載劑基質包含至少一種彈性體。

【0938】 384. 如實施例382至383中任一者之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼的滲透增強劑。

【0939】 385. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該至少一種潤膚劑包含一或多種當該組合物施用至皮膚或黏膜時增強托法替尼之滲透的潤膚劑。

【0940】 386. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該等潤膚劑包含異丙酯，例如異硬脂酸異丙酯，以及飽和或分支鏈烴油，例如角鯊烷。

【0941】 387. 如任何前述實施例之組合物，其中該潤膚劑進一步包含至少MCT油、礦物油或IPP。

【0942】 388. 如任何前述實施例之組合物，其中該潤膚劑進一步包含

MCT油、礦物油或IPP中之兩者或更多者。

【0943】 389. 如實施例386至388中任一者之組合物，其中該組合物之黏附性、表面能、表面張力或界面張力中之一或多者有所降低，例如從而阻止或減少黏附。

【0944】 390. 如任何前述實施例中任一者之組合物，其中該至少一種能夠增強該托法替尼之滲透的潤膚劑包含異硬脂酸異丙酯及/或角鯊烷。

【0945】 391. 如任何前述實施例之組合物，其中藉由改變該等潤膚劑之量及/或比率，該托法替尼向皮膚中滲透得以改良。

【0946】 392. 如任何前述實施例之組合物，其中藉由改變該等潤膚劑之量及/或比率，該托法替尼向皮膚中滲透與透過皮膚滲透之比率得以改良。

【0947】 393. 如實施例391或392之組合物，其中異硬脂酸異丙酯與其他潤膚劑之比率為約12:1至約1:12，例如約10:1、約8:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1、約2:1、約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8或約1:10。

【0948】 394. 如實施例391或392之組合物，其中角鯊烷與其他潤膚劑之比率為約12:1至約1:12，例如約10:1、約8:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1、約2:1、約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8或約1:10。

【0949】 395. 如實施例391或392之組合物，其中該至少一種潤膚劑包含3種潤膚劑，其比率為約1:1:1、或約1:4:1、或約1:1:4、或約4:1:1。

【0950】 396. 如實施例395之組合物，其中該等潤膚劑中之一種為異硬脂酸異丙酯或角鯊烷。

【0951】 397. 如實施例395之組合物，其中該等潤膚劑中之兩種為異硬脂酸異丙酯或角鯊烷。

【0952】 398. 如實施例395至398中任一者之組合物，其中該等其他潤膚

劑(除異硬脂酸異丙酯及角鯊烷以外)包含MCT油、礦物油或IPP中之一或多者。

【0953】 399. 如任何前述實施例之組合物，其中該潤膚劑包含甘油酯、三酸甘油酯、二酸甘油酯、單酸甘油酯、MCT油、分支鏈烴油、飽和分支鏈烴油、角鯊烯、角鯊烷、分支鏈烷基酯、異丙酯、甘油異酯、異硬脂酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、肉豆蔻酸異丙酯、油醇、礦物油、植物油、液體脂肪酸、液體脂肪醇、分支鏈液體脂肪酸、分支鏈液體脂肪醇、單油酸甘油酯、異硬脂酸甘油酯、二癸酸甘油酯、聚丙烯甘油烷基醚、聚丙烯甘油硬脂醚、聚丙烯甘油15硬脂醚、聚丙烯甘油11硬脂醚、山萮酸甘油酯、己二酸二異丙酯、乙基己酸鯨蠟硬脂醇酯或異壬酸鯨蠟硬脂醇酯中之一或多者，或者其中兩者或更多者之混合物。

【0954】 400. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該潤膚劑包括甘油酯油、分支鏈酯或分支鏈烴油中之一或多者。

【0955】 401. 如任何前述實施例之組合物，其中該潤膚劑為三酸甘油酯油、異丙酯或者飽和或分支鏈烴油。

【0956】 402. 如任何前述實施例之組合物，其中以該載劑之重量計，該潤膚劑為至少約4%、或至少約6%、或至少約8%、或至少約10%、或至少約12%、或至少約14%、或至少約16%、或至少約18%、或至少約20%、或至少約22%、或至少約24%。

【0957】 403. 如任何前述實施例之組合物，其中以該載劑之重量計，該潤膚劑少於約30%、或少於約28%、或少於約26%、或少於約24%、或少於約22%、或少於約20%、或少於約18%、或少於約16%、或少於約14%。

【0958】 404. 如任何前述實施例之組合物，其中以該載劑之重量計，該潤膚劑為約4%至約30%、或約5%至約28%、或約6%至約26%、或約7%至約24%、或約8%至約22%、或約8%至約20%、或約8%至約18%、或約8%至約

16%、或約9%至約20%、或約9%至約19%、或約9%至約17%、或約9%至約15%、或約10%至約18%、或約10%至約16%、或約10%至約14%。

【0959】 405. 如任何前述實施例之組合物，其中以該載劑之重量計，該潤膚劑為約4%、或約5%、或約6%、或約7%、或約8%、或約9%、或約10%、或約11%、或約12%、或約13%、或約14%、或約15%、或約16%、或約17%、或約18%、或約19%、約20%、或約21%、或約22%、或約23%、或約24%或約25%。

【0960】 406. 如任何前述實施例之組合物，其中以該載劑之重量計，該潤膚劑為約9%至約15%，例如約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%或約15%。

【0961】 407. 如任何前述實施例之組合物，其中該托法替尼向表皮中滲透得以改良。

【0962】 408. 如任何前述實施例之組合物，其中該托法替尼向真皮中滲透得以改良。

【0963】 409. 如任何前述實施例之組合物，其中該托法替尼向表皮及真皮中滲透得以改良。

【0964】 410. 如任何前述實施例之組合物，其中向皮膚中滲透與透過皮膚滲透之比率為約至少50:1、或約至少75:1、或約至少100:1、或約至少125:1、或約至少150:1、或約至少200:1、或約至少225:1、或約至少250:1、或約至少275:1、或約至少300:1、或約至少325:1、或約至少350:1、或約至少375:1、或約至少400:1、或約至少425:1、或約至少450:1、或約至少475:1、或約至少500:1。

【0965】 411. 如任何前述實施例之組合物，其中向皮膚中滲透與透過皮膚滲透之比率為約50:1至約500:1、或約75:1至約450:1、或約100:1至約425:1、或約75:1至約400:1、或約75:1至約375:1、或約75:1至約350:1、或約100:1至約

400:1、或約100:1至約375:1、或約100:1至約350:1、或約125:1至約400:1、或約125:1、或約375:1、或約125:1至約350:1、或約150:1至約375:1。

【0966】 412. 如任何前述實施例之組合物，其中該托法替尼在血液中之pK低。

【0967】 413. 如任何前述實施例之組合物，其中該托法替尼為作用於一或多種JAK受體之JAK抑制劑，且其濃度足以結合至哺乳動物(例如，人類個體)之皮膚之施用區域中之真皮或表皮中之一或多種詹納斯激酶(JAK)受體。

【0968】 414. 如任何前述實施例之組合物，其中當施用至個體之皮膚或黏膜時，該托法替尼提供劑量依賴性效應。

【0969】 415. 如任何前述實施例之組合物，其中該托法替尼為醫藥學上可接受之鹽。

【0970】 416. 如任何前述實施例之組合物，其中該托法替尼鹽為檸檬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、草酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、棕櫚酸鹽、酒石酸鹽、己二酸鹽、月桂酸鹽或肉豆蔻酸鹽。

【0971】 417. 如任何前述實施例之組合物，其中該托法替尼包含檸檬酸托法替尼。

【0972】 418. 如任何前述實施例之組合物，其中該托法替尼包含托法替尼鹼。

【0973】 419. 如實施例417或418之組合物，其中當等效量之該組合物施用至個體之皮膚時，托法替尼鹼在表皮中之滲透高於檸檬酸托法替尼之滲透。

【0974】 420. 如任何前述實施例之組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.3%至約5%。

【0975】 421. 如任何前述實施例之組合物，其中以該組合物之重量計，

該托法替尼為約0.3%至約5%、或0.4%至約4.5%、或0.5%至約4%、或0.6%至約3.5%、或約0.6%至約3%、或0.6%至約3.5%、或約0.6%至約3%、或約0.6%至約2.5%、或約0.6%至約2%、或約0.6%至約2.5%、或0.8%至約3.5%、或約0.8%至約3%、或約0.8%至約2.5%、或約0.8%至約2%、或約0.8%至約1.8%、或約0.8%至約1.5%、或約1%至約3.5%、或約1%至約3%、或約1%至約2.5%、或約1%至約2%、或約1%至約1.8%、或約1%至約1.5%。

【0976】 422. 如任何前述實施例之組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.3%、或約0.4%、或約0.5%、或約0.6%、或約0.7%、或約0.8%、或約0.9%、或約1%、或約1.1%、或約1.2%、或約1.3%、或約1.4%、或約1.5%、或約1.6%、或約1.7%、或約1.8%、或約1.9%、或約2.0%、或約2.1%、或約2.2%、或約2.3%、或約2.4%、或約2.5%、或約2.6%、或約2.7%、或約2.8%、或約2.9%、或約3%、或約3.1%、或約3.2%、或約3.3%、或約3.4%、或約3.5%、或約3.6%、或約3.7%、或約3.8%、或約3.9%、或約4%、或約4.1%、或約4.2%、或約4.3%、或約4.4%、或約4.5%、或約4.6%、或約4.7%、或約4.8%、或約4.9%、或約5%。

【0977】 423. 如任何前述實施例之組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約1%、或約1.1%、或約1.2%、或約1.3%、或約1.4%、或約1.5%、或約1.6%、或約1.7%、或約1.8%。

【0978】 424. 如任何前述實施例之組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約1.2%、或約1.3%、或約1.4%、或約1.5%。

【0979】 425. 如任何前述實施例之組合物，其進一步包含第二活性劑。

【0980】 426. 如任何前述實施例之組合物，其中該第二活性劑包含JAK抑制劑、止癢劑、麻醉劑、抗生素、抗異位性皮炎劑、抗禿髮劑、抗組胺劑、抗纖維蛋白溶解劑、防瘢痕形成劑、絲胺酸蛋白酶抑制劑、半胱胺酸蛋白酶抑制

劑、抗白癜風劑、抗牛皮癬劑、MEK抑制劑、免疫抑制劑、神經鞘胺醇-1-磷酸受體調節劑或促效劑、類固醇、NSAID、類視色素或二羧酸中之一或多者。

【0981】 427. 如實施例425之組合物，其中該第二活性劑包含舍利福倫及/或芬戈莫德。

【0982】 428. 如實施例425之組合物，其中該第二活性劑包含胺基己酸及/或曲美替尼二甲亞碸。

【0983】 429. 如任何前述實施例之組合物，其中至少約99.9%之該托法替尼為懸浮的。

【0984】 430. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該托法替尼為均質懸浮的。

【0985】 431. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該托法替尼經微粉化。

【0986】 432. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該托法替尼係呈奈米粒子形式懸浮。

【0987】 433. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該載劑包含該托法替尼之奈米粒子。

【0988】 434. 如實施例431之組合物，其中該D90在約2 μm至約50 μm，例如約2 μm至約20 μm之間。

【0989】 435. 如實施例431之組合物，其中該D90小於約22 μm、或小於約10 μm，或為約9 μm、或約8 μm、或約7.5 μm、或約7 μm、或約6 μm、或約5 μm、或約4 μm、或約3 μm。

【0990】 436. 如實施例432或433之組合物，其中該D90小於約1 μm或小於約0.75 μm、或小於約0.5 μm、或小於約0.25 μm、或小於約0.2 μm、或為約0.9 μm、或為約0.8 μm、或為約0.7 μm、或為約 0.6 μm、或為約0.5 μm、或為約0.4

μm、或為約 0.3 μm、或為約 0.25 μm、或為約 0.2 μm、或為約0.15 μm、或為約 0.1 μm。

【0991】 437. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該載劑降低了懸浮之托法替尼聚集的可能性。

【0992】 438. 如實施例437之組合物，其中該降低係在聚集物頻率、聚集物數目及/或聚集物粒徑方面。

【0993】 439. 如實施例437之組合物，其中聚集物之平均粒徑小於約175 μm、或小於約150 μm、或小於約125 μm、或小於約100 μm、或小於約75 μm、或小於約50 μm。

【0994】 440. 如實施例437之組合物，其中至少約95%之該托法替尼不呈聚集物形式存在。

【0995】 441. 如實施例437之組合物，其中少於約3%之該組合物包含聚集物。

【0996】 442. 如實施例437之組合物，其中少於約1%之該組合物包含聚集物。

【0997】 443. 如實施例437之組合物，其中該組合物不含或實質上不含聚集物。

【0998】 444. 如任何前述實施例之組合物，其進一步包含一或多種表面活性劑。

【0999】 445. 如實施例444之組合物，其中至少一種表面活性劑為非離子的且其HLB小於約9。

【1000】 446. 如實施例444之組合物，其中至少一種表面活性劑為非離子的且其HLB小於約7，例如為約6至4。

【1001】 447. 如實施例444之組合物，其中該等表面活性劑為非離子的且

其平均HLB小於約9。

【1002】 448. 如實施例444之組合物，其中該等表面活性劑為非離子的且其平均HLB小於約7，例如為約6至4。

【1003】 449. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該載劑不具親水性。

【1004】 450. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該載劑不含或實質上不含親水性化合物。

【1005】 451. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該親水性化合物為揮發性的。

【1006】 452. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該揮發性親水性化合物為推進劑。

【1007】 453. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該載劑不含或實質上不含表面活性劑。

【1008】 454. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該載劑不含或實質上不含水。

【1009】 455. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該載劑不含或實質上不含防腐劑。

【1010】 456. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該載劑不含或實質上不含抗氧化劑。

【1011】 457. 如前述實施例中任一者之組合物，其中該載劑不含或實質上不含清除劑。

【1012】 458. 如實施例455至457中任一者之組合物，其中該載劑不含或實質上不含其他穩定劑，例如螯合劑。

【1013】 459. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不

含基本上溶解一定比例之該托法替尼的化合物。

【1014】 460. 如實施例459之組合物，其中該載劑不含、或基本上不含、或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼的化合物。

【1015】 461. 如實施例460之組合物，其中該化合物為水、HCl、二乙二醇單乙醚、異山梨酸二甲酯、二醇、聚乙二醇、聚乙二醇200、聚乙二醇400、丙二醇、甘油、亞碸、二甲亞碸、二甲基乙醯胺或二甲基甲醯胺。

【1016】 462. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼的滲透增強劑，其中該比例為至少約0.1%或約0.5%。

【1017】 463. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼的滲透增強劑，其中該比例為至少約1%、約2%、約5%或約10%。

【1018】 464. 如任何前述實施例之組合物，其中該組合物中所存在之托法替尼之少於約1%，例如0.5%或0.1%被溶解。

【1019】 465. 如任何前述實施例之組合物，其中該組合物為非封閉的或實質上非封閉的。

【1020】 466. 如任何前述實施例之組合物，其中該組合物為部分封閉的。

【1021】 467. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不含封閉劑。

【1022】 468. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不含石蠟脂。

【1023】 469. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不含熔融溫度高於約45°C之固體蠟。

【1024】 470. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑不含或實質上不含托法替尼對其非惰性之化合物。

【1025】 471. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑為親脂性的。

【1026】 472. 如實施例471之組合物，其中該親脂性載劑包含至少一種在室溫下為液體的油。

【1027】 473. 如實施例471之組合物，其中該親脂性載劑包含至少一種在室溫下為固體的油。

【1028】 474. 如實施例471之組合物，其中該親脂性載劑包含至少一種在室溫下為液體的油，或至少一種在室溫下為固體的油。

【1029】 475. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑包含聚合劑。

【1030】 476. 如實施例475之組合物，其中該聚合劑為膠凝劑。

【1031】 477. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑包含膠凝劑及疏水性劑或油。

【1032】 478. 如任何前述實施例之組合物，其中該至少一種彈性體包含環戊矽氧烷(及)聚矽酮11 (Grant MGS-彈性體1100)、二甲矽酮(及)聚矽酮11 (Gransil DMG-3)、環戊矽氧烷(及)石蠟脂(及)聚矽酮11 (MGS-彈性體1148P)、環戊矽氧烷(及)二甲矽酮交聯聚合物(ST-彈性體10)或二甲矽酮(及)二甲矽酮交聯聚合物(DOWSIL™ 9041)中之一或多者。

【1033】 479. 如任何前述實施例之組合物，其中該彈性體包含ST-彈性體10。

【1034】 480. 如實施例478或479之組合物，其包含托法替尼鹽，其中該鹽比托法替尼鹼更穩定。

【1035】 481. 如實施例478或479之組合物，其中該組合物之黏度在約8°C至約40°C下為穩定的或實質上穩定的。

【1036】 482. 如實施例478或479之組合物，其中該組合物之黏度在約10℃至約35℃下為穩定的或實質上穩定的。

【1037】 483. 如實施例478或479之組合物，其中該組合物之黏度在約15℃至約30℃下為穩定的或實質上穩定的。

【1038】 484. 如實施例478或479之組合物，其中該組合物之黏度在約20℃至約25℃下為穩定的或實質上穩定的。

【1039】 485. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑進一步包含膠化油。

【1040】 486. 如實施例485之組合物，其中該膠化礦物油包含礦物油及乙烯/丙烯/苯乙烯共聚物及丁烯/乙烯/苯乙烯共聚物。

【1041】 487. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑基質包含矽酮油，例如環甲矽酮或二甲矽酮，以及該彈性體。

【1042】 488. 如實施例487之組合物，其中以該載劑基質之重量計，該矽酮油為約1%至約75%、或約5%至約50%、或約7%至約30%、或約10%至約15%。

【1043】 489. 如實施例476或477之組合物，其中以該組合物之重量計，該膠凝劑為約0.4%至約15%，例如約0.5%至約5%或約1%至約13%、或約5%至約12%、或約8%至約11%。

【1044】 490. 如任何前述實施例之組合物，其中該潤膚劑與彈性體之比率為約1:30至約1:3。

【1045】 491. 如任何前述實施例之組合物，其中該潤膚劑與彈性體之比率為約1:9至約1:6、約1:8至約1:7、約1:7、約3:22或約1:8。

【1046】 492. 如實施例491之組合物，其中該潤膚劑與彈性體之比率為約1:4、約2:9、約4:18、約1:5、約4:21、約2:11或約1:6。

【1047】 493. 如任何前述實施例之組合物，其中該組合物為無水的或實質上無水的。

【1048】 494. 如任何前述實施例之組合物，其中該組合物之Aw值小於0.9。

【1049】 495. 如實施例494之組合物，其中該組合物之Aw值小於或為約0.8、0.7、0.6、0.5、0.4或0.3。

【1050】 496. 如實施例495之組合物，其中該組合物之Aw值小於約0.3。

【1051】 497. 如任何前述實施例之組合物，其中該托法替尼為化學穩定的。

【1052】 498. 如實施例116之組合物，其中該托法替尼在25℃下化學穩定至少3個月，例如6個月。

【1053】 499. 如實施例497或498之組合物，其中當在25℃下儲存3或6個月時，以質量計至少90%，例如約95%、或約98%、或約99%之該托法替尼或其鹽存在於該組合物中。

【1054】 500. 如實施例497至499中任一者之組合物，其中該組合物係儲存在40℃下。

【1055】 501. 如實施例497至499中任一者之組合物，其中與時間0相比，當該組合物在25℃下儲存3或6個月時量測到少於約0.1質量%之雜質B。

【1056】 502. 如實施例501之組合物，其中該組合物係儲存在40℃下。

【1057】 503. 如實施例389至502中任一者之組合物，其中該降低足以阻止顯著黏附至表面，例如金屬表面，例如移動的金屬表面。

【1058】 504. 如實施例503之組合物，其中該金屬為不鏽鋼。

【1059】 505. 如實施例389至504中任一者之組合物，其中該載劑與托法替尼之表面能低於托法替尼與金屬之表面能。

【1060】 506. 如實施例389至505中任一者之組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)低於托法替尼與金屬之界面張力。

【1061】 507. 如實施例389至506中任一者之組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與金屬之界面張力低至少約5%，例如低10%或15%。

【1062】 508. 如實施例506或507之組合物，其中該金屬為不鏽鋼。

【1063】 509. 如實施例389至500中任一者之組合物，其中該降低足以阻止顯著黏附至塑膠表面，例如移動的塑膠表面。

【1064】 510. 如實施例389至500或509中任一者之組合物，其中該載劑與托法替尼之表面能低於托法替尼與塑膠之表面能。

【1065】 511. 如實施例389至500、509或510中任一者之組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)低於托法替尼與塑膠之界面張力。

【1066】 512. 如實施例389至500、509或510中任一者之組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與塑膠之界面張力低至少約5%，例如低10%或15%。

【1067】 513. 如實施例389至500、510或512中任一者之組合物，其中該塑膠為PTFE (聚四氟乙烯)。

【1068】 514. 如實施例389至504中任一者之組合物，其中該組合物之表面能低於該托法替尼與金屬之表面能。

【1069】 515. 如實施例389至505中任一者之組合物，其中未微粉化托法替尼與該組合物之間的界面張力小於約1.6 mN/m或在約1.5 mN/m與約1.1 mN/m之間。

【1070】 516. 如實施例389至503中任一者之組合物，其中微粉化托法替尼與該組合物之間的界面張力小於約2.5 mN/m或在約1.8 mN/m與約2.3 mN/m之

間。

【1071】 517. 如任何前述實施例之組合物，其中載劑基質與潤膚劑之比率為約或小於9:1，例如在約9:1與約6:1之間。

【1072】 518. 如任何前述實施例之組合物，其中載劑基質與潤膚劑之比率在約8:1與約7:1之間，或者為約8:1、或約22:3、或約7:1。

【1073】 519. 如任何前述實施例之組合物，其中以該組合物之重量計，該載劑基質為約83%至約90%，例如約86%至約88%，例如約87%。

【1074】 520. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑基質包含彈性體且以該組合物之重量計佔約83%至約90%，並且該潤膚劑以該組合物之重量計佔約10%至約16%。

【1075】 521. 如實施例520之組合物，其中該載劑基質包含彈性體且以該組合物之重量計佔約86%至約88%，並且該潤膚劑以該組合物之重量計佔約11%至約14%。

【1076】 522. 如任何前述實施例之組合物，其中該潤膚劑包含三酸甘油酯油，包括MCT油、橄欖油、椰子油、棕櫚油、葵花油、菜籽油、大豆油、落花生油、花生油、玉米油、核桃油、豆油、魚油、牛脂中之一或多者、前述任何一者之餾分或者其中任兩者或更多者之混合物。

【1077】 523. 如任何前述實施例之組合物，其中該托法替尼為該組合物中之僅有活性劑。

【1078】 524. 如任何前述實施例之組合物，其中該載劑或組合物在室溫下為凝膠或半固體或液體。

【1079】 525. 如實施例524之組合物，其中該組合物在室溫下為凝膠。

【1080】 526. 如實施例524之組合物，其中該組合物在室溫下為半固體。

【1081】 527. 如實施例524之組合物，其中該組合物在室溫下為液體。

【1082】 528. 如任何前述實施例之組合物，其中組合物為可發泡的且包含發泡佐劑及/或表面活性劑。

【1083】 529. 如實施例528之組合物，其中可發泡組合物包含推進劑。

【1084】 530. 如實施例529之組合物，其中該可發泡組合物在自加壓罐釋放時形成泡沫。

【1085】 531. 如任何前述實施例之組合物，其中該組合物當施用至表面時不流動。

【1086】 532. 如任何前述實施例之組合物，其中該組合物當施用於皮膚或黏膜表面時具有生物黏附或黏膜黏附性質。

【1087】 533. 如任何前述實施例之組合物，其中該組合物形成準層。

【1088】 534. 如任何前述實施例之組合物，其中該準層促進該托法替尼吸收至皮膚之表皮及真皮層中。

【1089】 535. 如任何前述實施例之組合物，其中該準層促進該托法替尼吸收至黏膜中。

【1090】 536. 如任何前述實施例之組合物，其中該準層促進該托法替尼吸收至體腔襯層中。

【1091】 537. 如任何前述實施例之組合物，其中儘管托法替尼不溶於或實質上不溶於該載劑基質及潤膚劑，但該載劑基質及潤膚劑協同作用以增強遞送。

【1092】 538. 如實施例479之組合物，其中該組合物提供以下特徵中之至少兩種、三種或四種：

增加托法替尼鹽之化學穩定性；

減少或消除球狀化；

當局部施用至皮膚或黏膜時，增加托法替尼向皮膚或黏膜中遞送；

當局部施用至皮膚或黏膜時，減少托法替尼透過皮膚或黏膜遞送；及

當局部施用至皮膚時，增加托法替尼向表皮中遞送且減少透過皮膚遞送。

【1093】 539. 如實施例382之組合物，其中該托法替尼為醫藥學上可接受之鹽，且其中該鹽為檸檬酸托法替尼。

【1094】 540. 如任何前述實施例(除了提供不含以下各物之組合物的實施例)之組合物，其進一步包含以下中之至少一者：芳香劑、掩蔽劑、緩衝劑、pH劑、防腐劑、螯合劑、抗氧化劑、清除劑、增稠劑、稀釋劑，或者其中兩者或更多者之任何混合物。

【1095】 541. 一種套組，其包括處於容器中之如前述實施例中任一者之組合物及可連接至該容器之拋棄式施藥器。

【1096】 542. 如實施例541之套組，其中該容器包括適合遞送測定單位劑量之單位劑量構件。

【1097】 543. 如實施例542之套組，其中該單位劑量為約0.1 g、或約0.2 g、或約0.3 g、或約0.4 g、或約0.5 g、或約0.6 g、或約0.7 g、或約0.8 g、或約0.9 g、或約1.0 g。

【1098】 544. 如實施例541至543之套組，其中該拋棄式施藥器經改適以便將該組合物遞送至體腔。

【1099】 545. 如實施例541至544中任一者之套組，其中該拋棄式施藥器經改適以便將該組合物遞送至皮膚表面。

【1100】 546. 如實施例541至545中任一者之套組，其中該拋棄式施藥器經改適以便將該組合物遞送至黏膜表面。

【1101】 547. 一種治療皮膚病症之方法，其包括向個體之皮膚施用如前述實施例中任一者之組合物。

【1102】 548. 一種治療黏膜病症之方法，其包括向個體之黏膜施用如前

述實施例中任一者之組合物。

【1103】 549. 一種治療體腔病症之方法，其包括向個體之體腔施用如前述實施例中任一者之組合物。

【1104】 550. 一種治療JAK相關疾患之方法，其包括向個體之皮膚或黏膜或體腔施用如前述實施例中任一者之組合物。

【1105】 551. 一種治療或預防皮膚病症或其惡化之方法，其包括向個體之皮膚施用如前述實施例中任一者之組合物。

【1106】 552. 如實施例551之方法，其中該病症包括皮炎、異位性皮炎或牛皮癬。

【1107】 553. 如實施例551之方法，其中該皮膚病症為濕疹。

【1108】 554. 如實施例553之方法，其中該濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。

【1109】 555. 如實施例551之方法，其中該皮膚病症為異位性皮炎。

【1110】 556. 如實施例551之方法，其中該皮膚病症為牛皮癬。

【1111】 557. 如實施例550至556中任一者之方法，其中該托法替尼係遞送至表皮及真皮中。

【1112】 558. 如實施例557之方法，其中達至表皮之遞送高於達至真皮之遞送。

【1113】 559. 如實施例557之方法，其中該達至表皮之遞送比該達至真皮之遞送高出至少約20%、或至少約50%、或至少約100%、或至少約150%、或至少約200%、或至少約250%、或至少約300%。

【1114】 560. 如實施例557之方法，其中該達至表皮之遞送表示為佔施用劑量之百分比。

【1115】 561. 如實施例559之方法，其中以佔施用劑量之百分比計，該達

至表皮之遞送比該達至真皮之遞送高出至少約100%。

【1116】 562. 如實施例559之方法，其中該托法替尼達至真皮及表皮之局部遞送為該托法替尼透過皮膚之遞送的約或超過20倍。

【1117】 563. 如實施例550至562中任一者之方法，其中該組合物係施用至該病症之區域。

【1118】 564. 如實施例550至563中任一者之方法，其中該組合物係施用至該病症之區域周圍之區域。

【1119】 565. 如實施例550至564中任一者之方法，其中該組合物係施用至該病症之區域及該病症周圍之區域。

【1120】 566. 如實施例550至565中任一者之方法，其中每日施用一次該組合物。

【1121】 567. 如實施例550至565中任一者之方法，其中每日施用兩次該組合物。

【1122】 568. 如實施例550至565中任一者之方法，其中每日施用至少一次該組合物，持續至少7天。

【1123】 569. 如實施例550至565中任一者之方法，其中每日施用至少一次該組合物，持續至少14天。

【1124】 570. 如實施例550至565中任一者之方法，其中每日施用至少一次該組合物，持續至少4週。

【1125】 571. 如實施例550至565中任一者之方法，其中每日施用至少一次該組合物，持續至少8週。

【1126】 572. 如實施例550至565中任一者之方法，其中每日施用至少一次該組合物，持續至少12週。

【1127】 573. 如實施例550至565中任一者之方法，其中該組合物係在初

始治療時段後作為維持劑量施用。

【1128】 574. 如實施例550至565中任一者之方法，其中在不連續日施用該維持劑量。

【1129】 575. 如實施例574之方法，其中隔日施用該維持劑量。

【1130】 576. 如實施例575之方法，其中每週施用兩次該維持劑量。

【1131】 577. 如實施例550至576中任一者之方法，其中局部施用之托法替尼之全身暴露比經口施用相同量時低得多。

【1132】 578. 如實施例577之方法，其中該全身暴露低至少20倍。

【1133】 579. 如實施例577之方法，其中該全身暴露低至少50倍。

【1134】 580. 如實施例577之方法，其中該全身暴露低至少100倍。

【1135】 581. 如實施例577之方法，其中該全身暴露低至少200倍。

【1136】 582. 如實施例577之方法，其中該全身暴露低至少400倍。

【1137】 583. 如實施例577之方法，其中該全身暴露低至少500倍。

【1138】 584. 如實施例555中任一者之方法，其中與安慰劑相比，異位性皮炎指數減小約20%、約25%或約30%。

【1139】 585. 如實施例584之方法，其中該指數小於四。

【1140】 586. 如實施例584之方法，其中該指數為約3。

【1141】 587. 如實施例556中任一者之方法，其中與安慰劑相比，牛皮癬指數減小約20%、約25%或約30%。

【1142】 588. 如實施例587之方法，其中該指數小於四。

【1143】 589. 如實施例587之方法，其中該指數為約3.4。

【1144】 590. 如任何前述實施例之方法，其中該載劑不為乳液。

【1145】 591. 如實施例550之方法，其中該JAK相關疾患或病症包括全部禿髮、全身禿髮、白癜風、自體免疫性大疱性皮膚病症(諸如尋常性天疱瘡(PV)

或大疱性類天疱瘡(BP))、皮疹、皮膚刺激、皮膚敏化(例如接觸性皮炎或過敏性接觸性皮炎)、慢性非典型嗜中性皮膚病伴隨脂肪代謝障礙及體溫升高(CANDLE)、掌蹠膿疱症、魚鱗癬、濕疹、光化性角化病、瘙癢、紅斑痤瘡及痤瘡。

【1146】 592. 如實施例550之方法，其中該JAK相關疾患或病症包括白癜風，且該組合物係局部施用至缺乏色素之皮膚區域及其周圍。

【1147】 593. 如實施例550之方法，其中該JAK相關疾患或病症包括禿髮，且該組合物係局部施用至皮膚及毛髮。

【1148】 594. 一種局部組合物，該局部組合物包含托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽及芬戈莫德或其醫藥學上可接受之鹽，以及該芬戈莫德及托法替尼懸浮或實質上懸浮於其中之載劑。

【1149】 595. 如實施例594之局部組合物，其中該載劑包含載劑基質及至少一種潤膚劑，其中該載劑基質包含至少一種彈性體。

【1150】 596. 如實施例594或595中任一者之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼或該芬戈莫德的滲透增強劑。

【1151】 597. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該至少一種潤膚劑包含一或多種當該組合物施用至皮膚或黏膜時增強托法替尼之滲透的潤膚劑。

【1152】 598. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該等潤膚劑包含異丙酯及飽和或分支鏈烴油。

【1153】 599. 如實施例598之局部組合物，其中該異丙酯為異硬脂酸異丙酯，且該飽和或分支鏈烴油為角鯊烷。

【1154】 600. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該潤膚劑進一步包含MCT油、礦物油或棕櫚酸異丙酯中之一或多者。

【1155】 601. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該潤膚劑進一步包

含MCT油、礦物油或棕櫚酸異丙酯中之兩者或更多者。

【1156】 602. 如實施例598至602中任一者之局部組合物，其中該組合物之黏附性、表面能、表面張力或界面張力中之一或多者有所降低，從而減少該組合物與表面之黏附。

【1157】 603. 如任何前述實施例之局部組合物，其中藉由改變該等潤膚劑之量及/或比率，該托法替尼向皮膚中滲透得以改良。

【1158】 604. 如任何前述實施例之局部組合物，其中藉由改變該等潤膚劑之量及/或比率，該托法替尼向皮膚中滲透與該托法替尼透過皮膚滲透之比率得以改良。

【1159】 605. 如實施例603或604之局部組合物，其中異硬脂酸異丙酯與其他潤膚劑之比率為約12:1至約1:12，例如約10:1、約8:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1、約2:1、約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8或約1:10。

【1160】 606. 如實施例603或604之局部組合物，其中角鯊烷與其他潤膚劑之比率為約12:1至約1:12，例如約10:1、約8:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1、約2:1、約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8或約1:10。

【1161】 607. 如實施例603或604之局部組合物，其中該至少一種潤膚劑包含3種潤膚劑，其比率為約1:1:1、或約1:4:1、或約1:1:4、或約4:1:1。

【1162】 608. 如實施例607之局部組合物，其中該等潤膚劑中之一種為異硬脂酸異丙酯或角鯊烷。

【1163】 609. 如實施例607之局部組合物，其中該等潤膚劑中之兩種為異硬脂酸異丙酯或角鯊烷。

【1164】 610. 如實施例607至609中任一者之局部組合物，其中該等潤膚

劑除異硬脂酸異丙酯及角鯊烷以外還包含MCT油、礦物油或棕櫚酸異丙酯中之一或多者。

【1165】 611. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該潤膚劑包含甘油酯、三酸甘油酯、二酸甘油酯、單酸甘油酯、MCT油、分支鏈烴油、飽和分支鏈烴油、角鯊烯、角鯊烷、分支鏈烷基酯、異丙酯、甘油異酯、異硬脂酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、肉豆蔻酸異丙酯、油醇、礦物油、植物油、液體脂肪酸、液體脂肪醇、分支鏈液體脂肪酸、分支鏈液體脂肪醇、單油酸甘油酯、異硬脂酸甘油酯、二癸酸甘油酯、聚丙烯甘油烷基醚、聚丙烯甘油硬脂醚、聚丙烯甘油15硬脂醚、聚丙烯甘油11硬脂醚、山萮酸甘油酯、己二酸二異丙酯、乙基己酸鯨蠟硬脂醇酯或異壬酸鯨蠟硬脂醇酯，或者其中兩者或更多者之混合物。

【1166】 612. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該潤膚劑包括甘油酯油、分支鏈酯或分支鏈烴油中之一或多者。

【1167】 613. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該潤膚劑為三酸甘油酯油、異丙酯或者飽和或分支鏈烴油。

【1168】 614. 如任何前述實施例之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑為至少約4%、或至少約6%、或至少約8%、或至少約10%、或至少約12%、或至少約14%、或至少約16%、或至少約18%、或至少約20%、或至少約22%、或至少約24%。

【1169】 615. 如任何前述實施例之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑少於約30%、或少於約28%、或少於約26%、或少於約24%、或少於約22%、或少於約20%、或少於約18%、或少於約16%、或少於約14%、或小於約12%。

【1170】 616. 如任何前述實施例之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑為約4%至約30%、或約5%至約28%、或約6%至約26%、或約7%

至約24%、或約8%至約22%、或約8%至約20%、或約8%至約18%、或約8%至約16%、或約9%至約20%、或約9%至約19%、或約9%至約17%、或約9%至約15%、或約10%至約18%、或約10%至約16%、或約10%至約14%。

【1171】 617. 如任何前述實施例之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑為約4%、或約5%、或約6%、或約7%、或約8%、或約9%、或約10%、或約11%、或約12%、或約13%、或約14%、或約15%、或約16%、或約17%、或約18%、或約19%、約20%、或約21%、或約22%、或約23%、或約24%或約25%。

【1172】 618. 如任何前述實施例之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑為約9%至約15%，例如約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%或約15%。

【1173】 619. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該托法替尼向表皮中滲透得以改良。

【1174】 620. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該托法替尼向真皮中滲透得以改良。

【1175】 621. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該托法替尼向表皮及真皮中滲透得以改良。

【1176】 622. 如任何前述實施例之局部組合物，其中向皮膚中滲透與透過皮膚滲透之比率為約至少50:1、或約至少75:1、或約至少100:1、或約至少125:1、或約至少150:1、或約至少175:1、或約至少200:1、或約至少225:1、或約至少250:1、或約至少275:1、或約至少300:1、或約至少325:1、或約至少350:1、或約至少375:1、或約至少400:1、或約至少425:1、或約至少450:1、或約至少475:1、或約至少500:1。

【1177】 623. 如任何前述實施例之局部組合物，其中向皮膚中滲透與透

過皮膚滲透之比率為約50:1至約500:1、或約100:1至約500:1、或約150:1至約500:1、或約200:1至約500:1、或約250:1至約500:1、或約300:1至約500:1、或約350:1至約500:1、或約400:1至約500:1、或約450:1至約500:1、或約75:1至約450:1、或約100:1至約425:1、或約75:1至約400:1、或約75:1至約375:1、或約75:1至約350:1、或約100:1至約400:1、或約100:1至約375:1、或約100:1至約350:1、或約125:1至約400:1、或約125:1至約375:1、或約125:1至約350:1、或約150:1至約375:1、或約50:1至約50:100、或約50:1至約50:100、或約50:1至約50:150、或約50:1至約50:200、或約50:1至約50:250、或約50:300至約50:350、或約50:1至約400:1、或約50:1至約450:1、或約50:1至約500:1。

【1178】 624. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該托法替尼在血液中之pK低。

【1179】 625. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該托法替尼為作用於一或多種JAK受體之JAK抑制劑，且其濃度足以結合至哺乳動物(例如，人類個體)之皮膚之施用區域中之真皮或表皮中之一或多種詹納斯激酶(JAK)受體。

【1180】 626. 如任何前述實施例之局部組合物，其中當施用至個體之皮膚或黏膜時，該托法替尼提供劑量依賴性效應。

【1181】 627. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該托法替尼為醫藥學上可接受之鹽。

【1182】 628. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該托法替尼鹽為檸檬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、草酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、棕櫚酸鹽、酒石酸鹽、己二酸鹽、月桂酸鹽或肉豆蔻酸鹽。

【1183】 629. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該托法替尼包含檸檬酸托法替尼。

【1184】 630. 如實施例626之局部組合物，其中該托法替尼包含托法替尼鹼。

【1185】 631. 如實施例626或627之局部組合物，其中當等效量之其他方面相同之組合物施用至個體之皮膚時，托法替尼鹼在表皮中之滲透高於檸檬酸托法替尼之滲透。

【1186】 632. 如任何前述實施例之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.3%至約5%。

【1187】 633. 如任何前述實施例之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.3%至約5%、或0.4%至約4.5%、或0.5%至約4%、或0.6%至約3.5%、或約0.6%至約3%、或0.6%至約3.5%、或約0.6%至約3%、或約0.6%至約2.5%、或約0.6%至約2%、或約0.6%至約2.5%、或0.8%至約3.5%、或約0.8%至約3%、或約0.8%至約2.5%、或約0.8%至約2%、或約0.8%至約1.8%、或約0.8%至約1.5%、或約1%至約3.5%、或約1%至約3%、或約1%至約2.5%、或約1%至約2%、或約1%至約1.8%、或約1%至約1.5%。

【1188】 634. 如任何前述實施例之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.3%、或約0.4%、或約0.5%、或約0.6%、或約0.7%、或約0.8%、或約0.9%、或約1%、或約1.1%、或約1.2%、或約1.3%、或約1.4%、或約1.5%、或約1.6%、或約1.7%、或約1.8%、或約1.9%、或約2.0%、或約2.1%、或約2.2%、或約2.3%、或約2.4%、或約2.5%、或約2.6%、或約2.7%、或約2.8%、或約2.9%、或約3%、或約3.1%、或約3.2%、或約3.3%、或約3.4%、或約3.5%、或約3.6%、或約3.7%、或約3.8%、或約3.9%、或約4%、或約4.1%、或約4.2%、或約4.3%、或約4.4%、或約4.5%、或約4.6%、或約4.7%、或約4.8%、或約4.9%、或約5%。

【1189】 635. 如任何前述實施例之局部組合物，其中以該組合物之重量

計，該托法替尼為約1%、或約1.1%、或約1.2%、或約1.3%、或約1.4%、或約1.5%、或約1.6%、或約1.7%、或約1.8%。

【1190】 636. 如任何前述實施例之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.3%、或約0.35%、或約0.4%、或約0.45%、或約0.5%、或約0.55%、或約0.6%、或約0.65%、或約0.7%、或約0.75%、或約0.8%、或約0.85%、或約0.9%、或約0.95%、或約1.0%、或約1.05%、或約1.1%、或約1.15%、或約1.25%、或約1.35%、或約1.45%、或約1.55%。

【1191】 637. 如任何前述實施例之局部組合物，其進一步包含第三活性劑。

【1192】 638. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該第三活性劑包含JAK抑制劑、止癢劑、麻醉劑、抗生素、抗異位性皮炎劑、抗禿髮劑、抗組胺劑、抗纖維蛋白溶解劑、防瘢痕形成劑、絲胺酸蛋白酶抑制劑、半胱胺酸蛋白酶抑制劑、抗白癜風劑、抗牛皮癬劑、MEK抑制劑、免疫抑制劑、神經鞘胺醇-1-磷酸受體調節劑或促效劑、類固醇、NSAID、類視色素或二羧酸中之一或多者。

【1193】 639. 如實施例637之局部組合物，其中該第三活性劑為舍利福倫。

【1194】 640. 如實施例637之局部組合物，其中該第三活性劑為胺基己酸或曲美替尼二甲亞碸。

【1195】 641. 如任何前述實施例之局部組合物，其中至少約99.9%之該托法替尼為懸浮的。

【1196】 642. 如前述實施例中任一者之局部組合物，其中該托法替尼為均質懸浮的。

【1197】 643. 如前述實施例中任一者之局部組合物，其中該托法替尼經

微粉化。

【1198】 644. 如前述實施例中任一者之局部組合物，其中該托法替尼係呈奈米粒子形式懸浮。

【1199】 645. 如前述實施例中任一者之局部組合物，其中該芬戈莫德為均質懸浮的，視情況該芬戈莫德經微粉化或呈奈米粒子形式懸浮。

【1200】 646. 如實施例643之局部組合物，其中該D90在約2 μm至約50 μm，例如約2 μm至約20 μm之間。

【1201】 647. 如實施例643之局部組合物，其中該D90小於約22 μm、或小於約10 μm，或為約9 μm、或約8 μm、或約7.5 μm、或約7 μm、或約6 μm、或約5 μm、或約4 μm、或約3 μm。

【1202】 648. 如實施例633或645之局部組合物，其中該D90小於約1 μm或小於約0.75 μm、或小於約0.5 μm、或小於約0.25 μm、或小於約0.2 μm、或為約0.9 μm、或為約0.8 μm、或為約0.7 μm、或為約 0.6 μm、或為約0.5 μm、或為約0.4 μm、或為約 0.3 μm、或為約 0.25 μm、或為約 0.2 μm、或為約0.15 μm、或為約0.1 μm。

【1203】 649. 如前述實施例中任一者之局部組合物，其中該載劑降低了懸浮之托法替尼或芬戈莫德聚集的可能性。

【1204】 650. 如實施例649之局部組合物，其中該降低係在聚集物頻率、聚集物數目或聚集物粒徑中之一或多個方面。

【1205】 651. 如實施例649之局部組合物，其中聚集物之平均粒徑為小於約175 μm、小於約150 μm、小於約125 μm、小於約100 μm、小於約75 μm或小於約50 μm。

【1206】 652. 如實施例649之局部組合物，其中至少約95%之該托法替尼不呈聚集物形式存在。

【1207】 653. 如實施例649之局部組合物，其中少於約3%之該組合物包含聚集物。

【1208】 654. 如實施例649之局部組合物，其中少於約1%之該組合物包含聚集物。

【1209】 655. 如實施例649之局部組合物，其中該組合物不含或實質上不含聚集物。

【1210】 656. 如任何前述實施例之局部組合物，其進一步包含一或多種表面活性劑。

【1211】 657. 如實施例656之局部組合物，其中至少一種表面活性劑為非離子的且其HLB小於約9。

【1212】 658. 如實施例656之局部組合物，其中至少一種表面活性劑為非離子的且其HLB小於約7。

【1213】 659. 如實施例656之局部組合物，其中該表面活性劑為非離子的且其平均HLB小於約9。

【1214】 660. 如實施例656之局部組合物，其中該表面活性劑為非離子的且其平均HLB小於約7。

【1215】 661. 如前述實施例中任一者之局部組合物，其中該載劑不具親水性。

【1216】 662. 如前述實施例中任一者之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含親水性化合物。

【1217】 663. 如前述實施例中任一者之局部組合物，其中該親水性化合物為揮發性的。

【1218】 664. 如前述實施例中任一者之局部組合物，其中該揮發性親水性化合物為推進劑。

【1219】 665. 如前述實施例中任一者之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含表面活性劑。

【1220】 666. 如前述實施例中任一者之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含水。

【1221】 667. 如前述實施例中任一者之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含防腐劑。

【1222】 668. 如前述實施例中任一者之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含抗氧化劑。

【1223】 669. 如前述實施例中任一者之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含清除劑。

【1224】 670. 如實施例667至669中任一者之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含其他穩定劑。

【1225】 671. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含基本上溶解一定比例之該托法替尼的化合物。

【1226】 672. 如實施例671之局部組合物，其中該載劑不含、或基本上不含、或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼的化合物。

【1227】 673. 如實施例672之局部組合物，其中該化合物為水、HCl、二乙二醇單乙醚、異山梨酸二甲酯、二醇、聚乙二醇、聚乙二醇200、聚乙二醇400、丙二醇、甘油、亞碸、二甲亞碸、二甲基乙醯胺或二甲基甲醯胺。

【1228】 674. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼的滲透增強劑，其中該比例為至少約0.1%或約0.5%。

【1229】 675. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼的滲透增強劑，其中該比例為至少約1%、約

2%、約5%或約10%。

【1230】 676. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該組合物中所存在之托法替尼之少於約1%，例如0.5%或0.1%被溶解。

【1231】 677. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該組合物為非封閉的或實質上非封閉的。

【1232】 678. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該組合物為部分封閉的。

【1233】 679. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含封閉劑。

【1234】 680. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含石蠟脂。

【1235】 681. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含熔融溫度高於約45℃之固體蠟。

【1236】 682. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含該托法替尼或該芬戈莫德對其非惰性之化合物。

【1237】 683. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該載劑為親脂性的。

【1238】 684. 如實施例683之局部組合物，其中該親脂性載劑包含至少一種在室溫下為液體的油。

【1239】 685. 如實施例683之局部組合物，其中該親脂性載劑包含至少一種在室溫下為固體的油。

【1240】 686. 如實施例683之局部組合物，其中該親脂性載劑包含至少一種在室溫下為液體的油，或至少一種在室溫下為固體的油。

【1241】 687. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該載劑包含聚合

劑。

【1242】 688. 如實施例687之局部組合物，其中該聚合劑為膠凝劑。

【1243】 689. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該載劑包含膠凝劑及疏水性劑或油。

【1244】 690. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該至少一種彈性體包含環戊矽氧烷(及)聚矽酮11 (Grant MGS-彈性體1100)、二甲矽酮(及)聚矽酮11 (Gransil DMG-3)、環戊矽氧烷(及)石蠟脂(及)聚矽酮11 (MGS-彈性體1148P)、環戊矽氧烷(及)二甲矽酮交聯聚合物(ST-彈性體10)或二甲矽酮(及)二甲矽酮交聯聚合物(DOWSIL™ 9041)中之一或多者。

【1245】 691. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該彈性體包含ST-彈性體10。

【1246】 692. 如實施例690或691之局部組合物，其包含托法替尼鹽，其中該鹽比托法替尼鹼更穩定。

【1247】 693. 如實施例690或691之局部組合物，其中該組合物之黏度在約8℃至約40℃下為穩定的或實質上穩定的。

【1248】 694. 如實施例690或691之局部組合物，其中該組合物之黏度在約10℃至約35℃下為穩定的或實質上穩定的。

【1249】 695. 如實施例690或691之局部組合物，其中該組合物之黏度在約15℃至約30℃下為穩定的或實質上穩定的。

【1250】 696. 如實施例690或691之局部組合物，其中該組合物之黏度在約20℃至約25℃下為穩定的或實質上穩定的。

【1251】 697. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該載劑進一步包含膠化油。

【1252】 698. 如實施例697之局部組合物，其中該膠化礦物油包含礦物油

及乙烯/丙烯/苯乙烯共聚物及丁烯/乙烯/苯乙烯共聚物。

【1253】 699. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該載劑基質除該彈性體以外還包含矽酮油。

【1254】 700. 如實施例699之局部組合物，其中該矽酮油為環甲矽酮或二甲矽酮。

【1255】 701. 如實施例700之局部組合物，其中以該載劑基質之重量計，該矽酮油為約1%至約75%、或約5%至約50%、或約7%至約30%、或約10%至約15%。

【1256】 702. 如實施例688或689之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該膠凝劑為約0.4%至約15%、約0.5%至約5%、約1%至約13%、約5%至約12%、或約8%至約11%。

【1257】 703. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該潤膚劑與彈性體之比率為約1:30至約1:3。

【1258】 704. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該潤膚劑與彈性體之比率為約1:9至約1:6、約1:8至約1:7、約1:7、約3:22或約1:8。

【1259】 705. 如實施例703之局部組合物，其中該潤膚劑與彈性體之比率為約1:4、約2:9、約4:18、約1:5、約4:21、約2:11或約1:6。

【1260】 706. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該組合物為無水的或實質上無水的。

【1261】 707. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該組合物之Aw值小於9。

【1262】 708. 如實施例707之局部組合物，其中該組合物之Aw值小於或為約0.8、0.7或0.6。

【1263】 709. 如實施例707之局部組合物，其中該組合物之Aw值小於約

0.5、0.4或0.3。

【1264】 710. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該托法替尼為化學穩定的。

【1265】 711. 如實施例710之局部組合物，其中該托法替尼在25℃下化學穩定至少3個月。

【1266】 712. 如實施例710或711之局部組合物，其中當在25℃下儲存3或6個月時，以質量計至少90%、約95%、約98%、或約99%之該托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽存在於該組合物中。

【1267】 713. 如實施例710至712中任一者之局部組合物，其中該組合物係儲存在40℃下。

【1268】 714. 如實施例710至712中任一者之局部組合物，其中與時間0相比，當該組合物在25℃下儲存3或6個月時量測到少於約0.1質量%之雜質B。

【1269】 715. 如實施例714之局部組合物，其中該組合物係儲存在40℃下。

【1270】 716. 如實施例601至714中任一者之局部組合物，其中該降低足以阻止顯著黏附至表面、金屬表面或移動的金屬表面。

【1271】 717. 如實施例716之局部組合物，其中該金屬為不鏽鋼。

【1272】 718. 如實施例601至717中任一者之局部組合物，其中該載劑與托法替尼之表面能低於托法替尼與金屬之表面能。

【1273】 719. 如實施例601至718中任一者之局部組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)低於托法替尼與金屬之界面張力。

【1274】 720. 如實施例601至719中任一者之局部組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與金屬之界面張力低至少約5%，例如低10%或15%。

【1275】 721. 如實施例719或720之局部組合物，其中該金屬為不鏽鋼。

【1276】 722. 如實施例601至715中任一者之局部組合物，其中該降低足以阻止顯著黏附至塑膠表面，例如移動的塑膠表面。

【1277】 723. 如實施例601至715或722中任一者之局部組合物，其中該載劑與托法替尼之表面能低於托法替尼與塑膠之表面能。

【1278】 724. 如實施例601至715、722或723中任一者之局部組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)低於托法替尼與塑膠之界面張力。

【1279】 725. 如實施例601至715、722或723中任一者之局部組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與塑膠之界面張力低至少約5%，例如低10%或15%。

【1280】 726. 如實施例601至715或722至725中任一者之局部組合物，其中該塑膠為PTFE (聚四氟乙烯)。

【1281】 727. 如實施例601至721中任一者之局部組合物，其中該組合物之表面能低於該托法替尼與金屬之表面能。

【1282】 728. 如實施例601至715中任一者之局部組合物，其中未微粉化托法替尼與該組合物之間的界面張力小於約1.6 mN/m或在約1.5 mN/m與約1.1 mN/m之間。

【1283】 729. 如實施例601至715中任一者之局部組合物，其中微粉化托法替尼與該組合物之間的界面張力小於約2.5 mN/m或在約1.8 mN/m與約2.3 mN/m之間。

【1284】 730. 如任何前述實施例之局部組合物，其中載劑基質與潤膚劑之比率為約或小於9:1，或在約9:1與約6:1之間。

【1285】 731. 如任何前述實施例之局部組合物，其中載劑基質與潤膚劑之比率為約8:1至約7:1、約8:1、約22:3、或約7:1。

【1286】 732. 如任何前述實施例之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該載劑基質為約83%至約90%、約86%至約88%、或約87%。

【1287】 733. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該載劑基質包含彈性體且以該組合物之重量計佔約83%至約90%，並且該潤膚劑以該組合物之重量計佔約10%至約16%。

【1288】 734. 如實施例733之局部組合物，其中該載劑基質包含彈性體且以該組合物之重量計佔約86%至約88%，並且該潤膚劑以該組合物之重量計佔約11%至約14%。

【1289】 735. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該潤膚劑包含三酸甘油酯油，包括MCT油、橄欖油、椰子油、棕櫚油、葵花油、菜籽油、大豆油、落花生油、花生油、玉米油、核桃油、豆油、魚油、牛脂中之一或多者、前述任何一者之餾分、或者其中任兩者或更多者之混合物。

【1290】 736. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該托法替尼及該芬戈莫德為該組合物中之僅有活性劑。

【1291】 737. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該載劑或組合物在室溫下為凝膠或半固體或液體。

【1292】 738. 如實施例737之局部組合物，其中該組合物在室溫下為凝膠。

【1293】 739. 如實施例737之局部組合物，其中該組合物在室溫下為半固體。

【1294】 740. 如實施例737之局部組合物，其中該組合物在室溫下為液體。

【1295】 741. 如任何前述實施例之局部組合物，其中組合物為可發泡的且包含發泡佐劑及/或表面活性劑。

【1296】 742. 如實施例741之局部組合物，其中可發泡組合物包含推進劑。

【1297】 743. 如實施例742之局部組合物，其中該可發泡組合物在自加壓罐釋放時形成泡沫。

【1298】 744. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該組合物當施用至表面時不流動。

【1299】 745. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該組合物當施用於皮膚或黏膜表面時具有生物黏附或黏膜黏附性質。

【1300】 746. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該組合物形成準層。

【1301】 747. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該準層促進該托法替尼吸收至皮膚之表皮及真皮層中。

【1302】 748. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該準層促進該托法替尼吸收至黏膜中。

【1303】 749. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該準層促進該托法替尼吸收至體腔襯層中。

【1304】 750. 如任何前述實施例之局部組合物，其中儘管該托法替尼或該芬戈莫德不溶於或實質上不溶於該載劑基質及潤膚劑，但該載劑基質及潤膚劑協同作用以增強遞送。

【1305】 751. 如實施例691之局部組合物，其中該組合物提供以下特徵中之至少兩種、三種或四種：

增加托法替尼鹽之化學穩定性；

減少或消除球狀化；

當局部施用至皮膚或黏膜時，增加托法替尼向皮膚或黏膜中遞送；

當局部施用至皮膚或黏膜時，減少托法替尼透過皮膚或黏膜遞送；及

當局部施用至皮膚時，增加托法替尼向表皮中遞送且減少透過皮膚遞送。

【1306】 752. 如任何前述實施例之局部組合物，其進一步包含以下中之至少一者：芳香劑、掩蔽劑、緩衝劑、pH劑、防腐劑、螯合劑、抗氧化劑、清除劑、增稠劑、稀釋劑，或者其中兩者或更多者之任何混合物。

【1307】 753. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該芬戈莫德為醫藥學上可接受之鹽。

【1308】 754. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該芬戈莫德鹽為檸檬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、草酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、棕櫚酸鹽、酒石酸鹽、己二酸鹽、月桂酸鹽或肉豆蔻酸鹽。

【1309】 755. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該芬戈莫德包含鹽酸芬戈莫德。

【1310】 756. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該芬戈莫德包含芬戈莫德鹼。

【1311】 757. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該芬戈莫德係以足以恢復皮膚屏障之量存在。

【1312】 758. 如實施例756之局部組合物，其中該芬戈莫德使皮膚中絲聚蛋白之水準增高。

【1313】 759. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.0001%至約10%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.01%至約10%之量存在，該芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.001%至約1%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.05%至約3.05%之量存在，該芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.002%至約0.1%之量

存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.1%至約1%之量存在，或該芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.005%至約0.01%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.3%至約0.6%之量存在，或芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.001%至約0.01%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.3%至約0.6%之量存在，或芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.005%至約0.01%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.3%至約0.6%之量存在，或芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.005%至約0.02%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.3%至約0.6%之量存在，或芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.01%至約0.02%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.3%至約0.6%之量存在，或芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.01%至約0.1%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.3%至約0.6%之量存在，或芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.001%至約0.1%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.3%至約0.6%之量存在。

【1314】 760. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該芬戈莫德之濃度以該組合物之重量計為約0.001%至約0.01%、或以該組合物之重量計為約0.005%至約0.01%、或以該組合物之重量計為約0.005%至約0.02%、或以該組合物之重量計為約0.01%至約0.02%、或以該組合物之重量計為約0.01%至約0.1%或約0.001%至約0.1%。

【1315】 761. 一種套組，其包括處於容器中之如前述實施例中任一者之組合物及可連接至該容器之拋棄式施藥器。

【1316】 762. 如實施例761之套組，其中該容器包括適合遞送測定單位劑量之該托法替尼及該芬戈莫德的單位劑量構件。

【1317】 763. 如實施例762之套組，其中該單位劑量為約0.1 g、約0.2 g、約0.3 g、約0.4 g、約0.5 g、約0.6 g、約0.7 g、約0.8 g、約0.9 g、或約1.0 g組合

物。

【1318】 764. 如實施例761至763中任一者之套組，其中該拋棄式施藥器經改適以便將該組合物遞送至體腔。

【1319】 765. 如實施例761至764中任一者之套組，其中該拋棄式施藥器經改適以便將該組合物遞送至皮膚表面。

【1320】 766. 如實施例761至765中任一者之套組，其中該拋棄式施藥器經改適以便將該組合物遞送至黏膜表面。

【1321】 767. 一種治療或改善皮膚病症之方法，其包括向個體之皮膚施用如實施例594至760中任一者之組合物。

【1322】 768. 一種治療或改善黏膜病症之方法，其包括向個體之黏膜施用如實施例594至760中任一者之組合物。

【1323】 769. 一種治療或改善體腔病症之方法，其包括向個體之體腔施用如實施例594至760中任一者之組合物。

【1324】 770. 一種治療JAK相關疾患之方法，其包括向個體之皮膚或黏膜或體腔施用如實施例594至760中任一者之組合物。

【1325】 771. 一種治療或預防皮膚病症或其惡化之方法，其包括向個體之皮膚施用如實施例594至760中任一者之組合物。

【1326】 772. 如實施例771之方法，其中該病症為皮炎、異位性皮炎、牛皮癬、肥厚性瘢痕、瘢痕瘤瘢痕、手術後瘢痕或濕疹。

【1327】 773. 如實施例772之方法，其中該濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。

【1328】 774. 如實施例772之方法，其中該皮膚病症為異位性皮炎。

【1329】 775. 如實施例772之方法，其中該皮膚病症為牛皮癬。

【1330】 776. 如實施例772之方法，其中該皮膚病症為瘢痕發生。

【1331】 777. 如實施例771至776中任一者之方法，其中該托法替尼係遞送至表皮及真皮中。

【1332】 778. 如實施例777之方法，其中達至表皮之遞送高於達至真皮之遞送。

【1333】 779. 如實施例777之方法，其中該達至表皮之遞送比該達至真皮之遞送高出至少約20%、至少約50%、至少約100%、至少約150%、至少約200%、至少約250%、或至少約300%。

【1334】 780. 如實施例777之方法，其中該達至表皮之遞送表示為佔施用劑量之百分比。

【1335】 781. 如實施例780之方法，其中以佔施用劑量之百分比計，該達至表皮之遞送比該達至真皮之遞送高出至少約100%。

【1336】 782. 如實施例780之方法，其中該托法替尼達至真皮及表皮之局部遞送為該托法替尼透過皮膚之遞送的約或超過20倍。

【1337】 783. 如實施例767至782中任一者之方法，其中該組合物係施用至該病症之區域。

【1338】 784. 如實施例767至782中任一者之方法，其中該組合物係施用至該病症之區域周圍之區域。

【1339】 785. 如實施例767至782中任一者之方法，其中該組合物係施用至該病症之區域及該病症周圍之區域。

【1340】 786. 如實施例767至782中任一者之方法，其中每日施用一次該組合物。

【1341】 787. 如實施例767至782中任一者之方法，其中每日施用兩次該組合物。

【1342】 788. 如實施例767至782中任一者之方法，其中每日施用至少一

次該組合物，持續至少7天。

【1343】 789. 如實施例767至782中任一者之方法，其中每日施用至少一次該組合物，持續至少14天。

【1344】 790. 如實施例767至782中任一者之方法，其中每日施用至少一次該組合物，持續至少4週。

【1345】 791. 如實施例767至782中任一者之方法，其中每日施用至少一次該組合物，持續至少8週。

【1346】 792. 如實施例767至782中任一者之方法，其中每日施用至少一次該組合物，持續至少12週。

【1347】 793. 如實施例767至782中任一者之方法，其中該組合物係在初始治療時段後作為維持劑量施用。

【1348】 794. 如實施例767至782中任一者之方法，其中在不連續日施用該維持劑量。

【1349】 795. 如實施例794之方法，其中隔日施用該維持劑量。

【1350】 796. 如實施例794之方法，其中每週施用兩次該維持劑量。

【1351】 797. 如實施例767至796中任一者之方法，其中局部施用之托法替尼之全身暴露比經口施用相同量時低得多。

【1352】 798. 如實施例797之方法，其中該全身暴露低至少20倍。

【1353】 799. 如實施例797之方法，其中該全身暴露低至少50倍。

【1354】 800. 如實施例797之方法，其中該全身暴露低至少100倍。

【1355】 801. 如實施例797之方法，其中該全身暴露低至少200倍。

【1356】 802. 如實施例797之方法，其中該全身暴露低至少400倍。

【1357】 803. 如實施例797之方法，其中該全身暴露低至少500倍。

【1358】 804. 如實施例774之方法，其中與安慰劑相比，異位性皮炎指數

減小約20%、約25%或約30%。

【1359】 805. 如實施例804之方法，其中該指數小於四。

【1360】 806. 如實施例804之方法，其中該指數為約3。

【1361】 807. 如實施例774之方法，其中與安慰劑相比，牛皮癬指數減小約20%、約25%或約30%。

【1362】 808. 如實施例807之方法，其中該指數小於四。

【1363】 809. 如實施例807之方法，其中該指數為約3.4。

【1364】 810. 如實施例767至809中任一者之方法，其中該載劑不為乳液。

【1365】 811. 如實施例770之方法，其中該JAK相關疾患或病症包括全部禿髮、全身禿髮、白癜風、自體免疫性大疱性皮膚病症、尋常性天疱瘡(PV)、大疱性類天疱瘡(BP)、皮疹、皮膚刺激、皮膚敏化、接觸性皮炎、過敏性接觸性皮炎、慢性非典型嗜中性皮膚病伴隨脂肪代謝障礙及體溫升高(CANDLE)、掌蹠膿疱症、魚鱗癬、肥厚性瘢痕、瘢痕瘤瘢痕、手術後瘢痕、濕疹、光化性角化病、瘙癢、紅斑痤瘡或痤瘡。

【1366】 812. 如實施例770之方法，其中該JAK相關疾患或病症包括白癜風，且該組合物係局部施用至缺乏色素之皮膚區域及其周圍。

【1367】 813. 如實施例770之方法，其中該JAK相關疾患或病症包括禿髮，且該組合物係局部施用至皮膚及毛髮。

【1368】 814. 如實施例771之方法，其中該病症包括皮炎、異位性皮炎、皮肌炎、濕疹、牛皮癬、紅斑痤瘡、痤瘡、毛囊與皮脂腺單位病症、禿髮、全部禿髮、全身禿髮、白癜風、自體免疫性大疱性皮膚病症、皮疹、皮膚刺激、皮膚敏化、慢性非典型嗜中性皮膚病伴隨脂肪代謝障礙及體溫升高(CANDLE)、掌蹠膿疱症、魚鱗癬、光化性角化病、瘙癢、接觸性皮炎、出汗

障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎、鬱滯性皮炎、紅斑狼瘡、皮膚炎症、皮膚瘙癢、皮膚感染、皮膚瘢痕、毛囊炎/毛角化病、化膿性汗腺炎、壞疽性膿皮病、苔癬化病症、原發性瘢痕性禿髮或蜂窩組織炎。

【1369】 815. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該芬戈莫德為化學穩定的。

【1370】 816. 如實施例770之局部組合物，其中該芬戈莫德在5°C下化學穩定至少3週。

【1371】 817. 如實施例770之局部組合物，其中該芬戈莫德在40°C下化學穩定至少3週。

【1372】 818. 如實施例770之局部組合物，其中該芬戈莫德在50°C下化學穩定至少3週。

【1373】 819. 如實施例770之局部組合物，其中該芬戈莫德在5°C下化學穩定至少2個月。

【1374】 820. 如實施例770之局部組合物，其中該芬戈莫德在40°C下化學穩定至少至少2個月。

【1375】 821. 如實施例770之局部組合物，其中該芬戈莫德在50°C下化學穩定至少至少2個月。

【1376】 822. 如實施例815至821中任一者之局部組合物，其中當在5°C下儲存3週或2個月時，以質量計至少約90%、約95%、約98%、或約99%之該芬戈莫德存在於該組合物中。

【1377】 823. 如實施例815至821中任一者之局部組合物，其中當在25°C下儲存3週或2個月時，以質量計至少約90%、約95%、約98%、或約99%之該芬戈莫德存在於該組合物中。

【1378】 824. 如任何前述實施例之局部組合物，其中該托法替尼及該芬

戈莫德在該組合物中為化學穩定的。

【1379】 825. 如實施例822之局部組合物，其中當在5℃下儲存3或6個月時，以質量計至少約90%、約95%、約98%、或約99%之該托法替尼及該芬戈莫德存在於該組合物中。

【1380】 826. 如實施例823之局部組合物，其中當在25℃下儲存3或6個月時，以質量計至少約90%、約95%、約98%、或約99%之該托法替尼及該芬戈莫德存在於該組合物中。

【1381】 827. 一種如任何前述實施例之局部組合物作為藥物用於預防、治療或改善病症或其惡化之用途，其包括向個體之皮膚施用該局部組合物。

【1382】 828. 如實施例827之局部組合物之用途，其中該病症包括皮炎、異位性皮炎、皮肌炎、濕疹、牛皮癬、紅斑痤瘡、痤瘡、毛囊與皮脂腺單位病症、禿髮、全部禿髮、全身禿髮、白癜風、自體免疫性大疱性皮膚病症、皮疹、皮膚刺激、皮膚敏化、慢性非典型嗜中性皮膚病伴隨脂肪代謝障礙及體溫升高(CANDLE)、掌蹠膿疱症、魚鱗癬、光化性角化病、瘙癢、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎、鬱滯性皮炎、紅斑狼瘡、皮膚炎症、皮膚瘙癢、皮膚感染、皮膚瘢痕、毛囊炎/毛角化病、癤病、化膿性汗腺炎、壞疽性膿皮病、苔癬化病症、原發性瘢痕性禿髮或蜂窩組織炎。

【1383】 829. 如實施例827之局部組合物之用途，其中該皮膚病症涉及炎症。

【1384】 830. 一種雙腔套組，其包括兩個容器，

其中第一容器包含第一組合物，該第一組合物包含托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽及第一載劑，且第二容器包含第二組合物，該第二組合物包含第二載劑及芬戈莫德或其醫藥學上可接受之鹽，其中各組合物分開儲存且在分配時用可連接至各容器且視情況包括用於自各容器分配測定單位劑量之單位劑量構件的

混合器將該等組合物合併。

【1385】 831. 如實施例814之方法，其中該自體免疫性大疱性皮膚病症為尋常性天疱瘡(PV)或大疱性類天疱瘡(BP)。

【1386】 832. 如實施例814之方法，其中該皮膚敏化為接觸性皮炎或過敏性接觸性皮炎。

【1387】 833. 如實施例814之方法，其中該皮膚瘢痕為肥厚性瘢痕、瘢痕瘤瘢痕或手術後瘢痕。

【1388】 834. 如實施例814之方法，其中該等苔癬化病症為扁平苔癬/硬化性苔癬或慢性單純性苔癬/神經性皮炎。

【1389】 835. 如實施例814之方法，其中該等原發性瘢痕性禿髮為毛髮扁平苔蘚或前額纖維化禿髮。

【1390】 836. 如實施例828之用途，其中該自體免疫性大疱性皮膚病症為尋常性天疱瘡(PV)或大疱性類天疱瘡(BP)。

【1391】 837. 如實施例828之用途，其中該皮膚敏化為接觸性皮炎或過敏性接觸性皮炎。

【1392】 838. 如實施例828之用途，其中該皮膚瘢痕為肥厚性瘢痕、瘢痕瘤瘢痕或手術後瘢痕。

【1393】 839. 如實施例828之用途，其中該等苔癬化病症為扁平苔癬/硬化性苔癬或慢性單純性苔癬/神經性皮炎。

【1394】 840. 如實施例828之用途，其中該等原發性瘢痕性禿髮為毛髮扁平苔蘚或前額纖維化禿髮。

【1395】 841. 在一或多個實施例中，當等效量之該其他方面相同之基於彈性體之組合物施用至個體之皮膚時，托法替尼鹼在表皮中之滲透高於檸檬酸托法替尼之滲透。在一或多個實施例中，當等效量施用至個體之皮膚時，當呈

基於PEG之軟膏調配物形式遞送時托法替尼鹼在表皮中之滲透低於當呈基於彈性體之調配物形式遞送時檸檬酸托法替尼之滲透。因而，在一或多個實施例中，基於PEG之載劑在遞送托法替尼方面不如基於彈性體之調配物有效。在一或多個實施例中，與基於彈性體之載劑相比，托法替尼鹼在基於PEG之載劑中亦不遞送至個體之皮膚中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】　一種局部組合物，該局部組合物包含托法替尼(tofacitinib)或其醫藥學上可接受之鹽及芬戈莫德(fingolimod)或其醫藥學上可接受之鹽，以及該芬戈莫德及托法替尼懸浮或實質上懸浮於其中之載劑。

【請求項2】　如請求項1之局部組合物，其中該載劑包含載劑基質及至少一種潤膚劑，其中該載劑基質包含至少一種彈性體。

【請求項3】　如請求項1之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼或該芬戈莫德的滲透增強劑。

【請求項4】　如請求項2之局部組合物，其中該至少一種潤膚劑包含一或多種當該組合物施用至皮膚或黏膜時增強托法替尼之滲透的潤膚劑。

【請求項5】　如請求項2之局部組合物，其中該等潤膚劑包含異丙酯及飽和或分支鏈烴油。

【請求項6】　如請求項5之局部組合物，其中該異丙酯為異硬脂酸異丙酯，且該飽和或分支鏈烴油為角鯊烷。

【請求項7】　如請求項2之局部組合物，其中該潤膚劑進一步包含MCT油、礦物油或棕櫚酸異丙酯中之一或多者。

【請求項8】　如請求項2之局部組合物，其中該潤膚劑進一步包含MCT油、礦物油或棕櫚酸異丙酯中之兩者或更多者。

【請求項9】　如請求項5至8中任一項之局部組合物，其中該組合物之黏附性、表面能、表面張力或界面張力中之一或多者有所降低，從而減少該組合物與表面之黏附。

【請求項10】　如請求項2之局部組合物，其中藉由改變該等潤膚劑之量及/或比率，該托法替尼向皮膚中滲透得以改良。

【請求項11】　如請求項2之局部組合物，其中藉由改變該等潤膚劑之量及/或

比率，該托法替尼向皮膚中滲透與該托法替尼透過皮膚滲透之比率得以改良。

【請求項12】 如請求項10或11之局部組合物，其中異硬脂酸異丙酯與其他潤膚劑之比率為約12:1至約1:12，例如約10:1、約8:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1、約2:1、約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8或約1:10。

【請求項13】 如請求項10或11之局部組合物，其中角鯊烷與其他潤膚劑之比率為約12:1至約1:12，例如約10:1、約8:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1、約2:1、約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8或約1:10。

【請求項14】 如請求項10或11之局部組合物，其中該至少一種潤膚劑包含3種潤膚劑，其比率為約1:1:1、或約1:4:1、或約1:1:4、或約4:1:1。

【請求項15】 如請求項14之局部組合物，其中該等潤膚劑中之一種為異硬脂酸異丙酯或角鯊烷。

【請求項16】 如請求項14之局部組合物，其中該等潤膚劑中之兩種為異硬脂酸異丙酯或角鯊烷。

【請求項17】 如請求項14之局部組合物，其中該等潤膚劑除異硬脂酸異丙酯及角鯊烷以外還包含MCT油、礦物油或棕櫚酸異丙酯中之一或多者。

【請求項18】 如請求項2之局部組合物，其中該潤膚劑包含甘油酯、三酸甘油酯、二酸甘油酯、單酸甘油酯、MCT油、分支鏈烴油、飽和分支鏈烴油、角鯊烯、角鯊烷、分支鏈烷基酯、異丙酯、甘油異酯、異硬脂酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、肉豆蔻酸異丙酯、油醇、礦物油、植物油、液體脂肪酸、液體脂肪醇、分支鏈液體脂肪酸、分支鏈液體脂肪醇、單油酸甘油酯、異硬脂酸甘油酯、二癸酸甘油酯、聚丙烯甘油烷基醚、聚丙烯甘油硬脂醚、

聚丙烯甘油15硬脂醚、聚丙烯甘油11硬脂醚、山萮酸甘油酯、己二酸二異丙酯、乙基己酸鯨蠟硬脂醇酯或異壬酸鯨蠟硬脂醇酯，或者其中兩者或更多者之混合物。

【請求項19】 如請求項2之局部組合物，其中該潤膚劑包括甘油酯油、分支鏈酯或分支鏈烴油中之一或多者。

【請求項20】 如請求項2之局部組合物，其中該潤膚劑為三酸甘油酯油、異丙酯或者飽和或分支鏈烴油。

【請求項21】 如請求項2之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑為至少約4%、或至少約6%、或至少約8%、或至少約10%、或至少約12%、或至少約14%、或至少約16%、或至少約18%、或至少約20%、或至少約22%、或至少約24%。

【請求項22】 如請求項2之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑少於約30%、或少於約28%、或少於約26%、或少於約24%、或少於約22%、或少於約20%、或少於約18%、或少於約16%、或少於約14%、或小於約12%。

【請求項23】 如請求項2之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑為約4%至約30%、或約5%至約28%、或約6%至約26%、或約7%至約24%、或約8%至約22%、或約8%至約20%、或約8%至約18%、或約8%至約16%、或約9%至約20%、或約9%至約19%、或約9%至約17%、或約9%至約15%、或約10%至約18%、或約10%至約16%、或約10%至約14%。

【請求項24】 如請求項2之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑為約4%、或約5%、或約6%、或約7%、或約8%、或約9%、或約10%、或約11%、或約12%、或約13%、或約14%、或約15%、或約16%、或約17%、或約18%、或約19%、約20%、或約21%、或約22%、或約23%、或

約24%或約25%。

【請求項25】 如請求項2之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該潤膚劑為約9%至約15%，例如約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%或約15%。

【請求項26】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該托法替尼向表皮中滲透得以改良。

【請求項27】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該托法替尼向真皮中滲透得以改良。

【請求項28】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該托法替尼向表皮及真皮中滲透得以改良。

【請求項29】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中向皮膚中滲透與透過皮膚滲透之比率為約至少50:1、或約至少75:1、或約至少100:1、或約至少125:1、或約至少150:1、或約至少175:1、或約至少200:1、或約至少225:1、或約至少250:1、或約至少275:1、或約至少300:1、或約至少325:1、或約至少350:1、或約至少375:1、或約至少400:1、或約至少425:1、或約至少450:1、或約至少475:1、或約至少500:1。

【請求項30】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該向皮膚中滲透與透過皮膚滲透之比率為約50:1至約500:1、或約100:1至約500:1、或約150:1至約500:1、或約200:1至約500:1、或約250:1至約500:1、或約300:1至約500:1、或約350:1至約500:1、或約400:1至約500:1、或約450:1至約500:1、或約75:1至約450:1、或約100:1至約425:1、或約75:1至約400:1、或約75:1至約375:1、或約75:1至約350:1、或約100:1至約400:1、或約100:1至約375:1、或約100:1至約350:1、或約125:1至約400:1、或約125:1至約375:1、或約125:1至約350:1、或約150:1至約375:1、或約50:1至約

50:100、或約50:1至約50:100、或約50:1至約50:150、或約50:1至約50:200、或約50:1至約50:250、或約50:300至約50:350、或約50:1至約400:1、或約50:1至約450:1、或約50:1至約500:1。

【請求項31】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該托法替尼在血液中之pK低。

【請求項32】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該托法替尼為作用於一或多種JAK受體之JAK抑制劑，且其濃度足以結合至哺乳動物，例如人類個體之皮膚之施用區域中之真皮或表皮中的一或多种詹納斯激酶(JAK)受體。

【請求項33】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該托法替尼當施用至個體之皮膚或黏膜時提供劑量依賴性效應。

【請求項34】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該托法替尼為醫藥學上可接受之鹽。

【請求項35】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該托法替尼鹽為檸檬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、草酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、棕櫚酸鹽、酒石酸鹽、己二酸鹽、月桂酸鹽或肉豆蔻酸鹽。

【請求項36】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該托法替尼包括檸檬酸托法替尼。

【請求項37】 如請求項33之局部組合物，其中該托法替尼包含托法替尼鹼。

【請求項38】 如請求項36之局部組合物，其中當等效量之其他方面相同之組合物施用至個體之皮膚時，托法替尼鹼在表皮中之滲透高於檸檬酸托法替尼之滲透。

【請求項39】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中

以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.3%至約5%。

【請求項40】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.3%至約5%、或0.4%至約4.5%、或0.5%至約4%、或0.6%至約3.5%、或約0.6%至約3%、或0.6%至約3.5%、或約0.6%至約3%、或約0.6%至約2.5%、或約0.6%至約2%、或約0.6%至約2.5%、或0.8%至約3.5%、或約0.8%至約3%、或約0.8%至約2.5%、或約0.8%至約2%、或約0.8%至約1.8%、或約0.8%至約1.5%、或約1%至約3.5%、或約1%至約3%、或約1%至約2.5%、或約1%至約2%、或約1%至約1.8%、或約1%至約1.5%。

【請求項41】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.3%、或約0.4%、或約0.5%、或約0.6%、或約0.7%、或約0.8%、或約0.9%、或約1%、或約1.1%、或約1.2%、或約1.3%、或約1.4%、或約1.5%、或約1.6%、或約1.7%、或約1.8%、或約1.9%、或約2.0%、或約2.1%、或約2.2%、或約2.3%、或約2.4%、或約2.5%、或約2.6%、或約2.7%、或約2.8%、或約2.9%、或約3%、或約3.1%、或約3.2%、或約3.3%、或約3.4%、或約3.5%、或約3.6%、或約3.7%、或約3.8%、或約3.9%、或約4%、或約4.1%、或約4.2%、或約4.3%、或約4.4%、或約4.5%、或約4.6%、或約4.7%、或約4.8%、或約4.9%、或約5%。

【請求項42】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約1%、或約1.1%、或約1.2%、或約1.3%、或約1.4%、或約1.5%、或約1.6%、或約1.7%、或約1.8%。

【請求項43】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該托法替尼為約0.3%、或約0.35%、或約0.4%、或

約0.45%、或約0.5%、或約0.55%、或約0.6%、或約0.65%、或約0.7%、或約0.75%、或約0.8%、或約0.85%、或約0.9%、或約0.95%、或約1.0%、或約1.05%、或約1.1%、或約1.15%、或約1.25%、或約1.35%、或約1.45%、或約1.55%。

【請求項44】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其進一步包含第三活性劑。

【請求項45】 如請求項44之局部組合物，其中該第三活性劑包含JAK抑制劑、止癢劑、麻醉劑、抗生素、抗異位性皮炎劑、抗禿髮劑、抗組胺劑、抗纖維蛋白溶解劑、防瘢痕形成劑、絲胺酸蛋白酶抑制劑、半胱胺酸蛋白酶抑制劑、抗白癜風劑、抗牛皮癬劑、MEK抑制劑、免疫抑制劑、神經鞘胺醇-1-磷酸受體調節劑或促效劑、類固醇、NSAID、類視色素或二羧酸中之一或多者。

【請求項46】 如請求項44之局部組合物，其中該第三活性劑為舍利福倫(seliforant)。

【請求項47】 如請求項44之局部組合物，其中該第三活性劑為胺基己酸或曲美替尼二甲亞碸(trametinib dimethylsulfoxide)。

【請求項48】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中至少約99.9%之該托法替尼為懸浮的。

【請求項49】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該托法替尼為均質懸浮的。

【請求項50】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該托法替尼經微粉化。

【請求項51】 如請求項1之局部組合物，其中該托法替尼係呈奈米粒子形式懸浮。

【請求項52】 如請求項1之局部組合物，其中該芬戈莫德為均質懸浮的，視情況該芬戈莫德經微粉化或呈奈米粒子形式懸浮。

【請求項53】 如請求項50之局部組合物，其中D90為約2 μm至約50 μm，例如約2 μm至約20 μm。

【請求項54】 如請求項50之局部組合物，其中該D90小於約22 μm、或小於約10 μm，或為約9 μm、或約8 μm、或約7.5 μm、或約7 μm、或約6 μm、或約5 μm、或約4 μm、或約3 μm。

【請求項55】 如請求項51或52之局部組合物，其中該D90小於約1 μm或小於約0.75 μm、或小於約0.5 μm、或小於約0.25 μm、或小於約0.2 μm，或為約0.9 μm、或為約0.8 μm、或為約0.7 μm、或為約0.6 μm、或為約0.5 μm、或為約0.4 μm、或為約0.3 μm、或為約0.25 μm、或為約0.2 μm、或為約0.15 μm、或為約0.1 μm。

【請求項56】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該載劑降低了懸浮之托法替尼或芬戈莫德聚集的可能性。

【請求項57】 如請求項56之局部組合物，其中該降低係在聚集物頻率、聚集物數目或聚集物粒徑中之一或多個方面。

【請求項58】 如請求項56之局部組合物，其中聚集物之平均粒徑為小於約175 μm、小於約150 μm、小於約125 μm、小於約100 μm、小於約75 μm或小於約50 μm。

【請求項59】 如請求項56之局部組合物，其中至少約95%之該托法替尼不呈聚集物形式存在。

【請求項60】 如請求項56之局部組合物，其中少於約3%之該組合物包含聚集物。

【請求項61】 如請求項56之局部組合物，其中少於約1%之該組合物包含聚集

物。

【請求項62】 如請求項56之局部組合物，其中該組合物不含或實質上不含聚集物。

【請求項63】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其進一步包含一或多種表面活性劑。

【請求項64】 如請求項63之局部組合物，其中至少一種表面活性劑為非離子的且其HLB小於約9。

【請求項65】 如請求項63之局部組合物，其中至少一種表面活性劑為非離子的且其HLB小於約7。

【請求項66】 如請求項63之局部組合物，其中該等表面活性劑為非離子的且其平均HLB小於約9。

【請求項67】 如請求項63之局部組合物，其中該等表面活性劑為非離子的且其平均HLB小於約7。

【請求項68】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該載劑不具親水性。

【請求項69】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含親水性化合物。

【請求項70】 如請求項69之局部組合物，其中該親水性化合物為揮發性的。

【請求項71】 如請求項70之局部組合物，其中該揮發性親水性化合物為推進劑。

【請求項72】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含表面活性劑。

【請求項73】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含水。

【請求項74】 如請求項1之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含防腐劑。

【請求項75】 如請求項1之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含抗氧化劑。

【請求項76】 如請求項1之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含清除劑。

【請求項77】 如請求項74至76中任一項之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含其他穩定劑。

【請求項78】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含基本上溶解一定比例之該托法替尼的化合物。

【請求項79】 如請求項78之局部組合物，其中該載劑不含、或基本上不含、或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼的化合物。

【請求項80】 如請求項79之局部組合物，其中該化合物為水、HCl、二乙二醇單乙醚、異山梨酸二甲酯、二醇、聚乙二醇、聚乙二醇200、聚乙二醇400、丙二醇、甘油、亞碸、二甲亞碸、二甲基乙醯胺或二甲基甲醯胺。

【請求項81】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼的滲透增強劑，其中該比例為至少約0.1%或約0.5%。

【請求項82】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含溶解一定比例之該托法替尼的滲透增強劑，其中該比例為至少約1%、約2%、約5%或約10%。

【請求項83】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該組合物中所存在之托法替尼之少於約1%，例如0.5%或0.1%被溶解。

【請求項84】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中

該組合物為非封閉的或實質上非封閉的。

【請求項85】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該組合物為部分封閉的。

【請求項86】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含封閉劑。

【請求項87】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含石蠟脂。

【請求項88】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含熔融溫度高於約45℃之固體蠟。

【請求項89】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該載劑不含或實質上不含該托法替尼或該芬戈莫德對其非惰性之化合物。

【請求項90】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該載劑為親脂性的。

【請求項91】 如請求項90之局部組合物，其中該親脂性載劑包含至少一種在室溫下為液體的油。

【請求項92】 如請求項90之局部組合物，其中該親脂性載劑包含至少一種在室溫下為固體的油。

【請求項93】 如請求項90之局部組合物，其中該親脂性載劑包含至少一種在室溫下為液體的油，或至少一種在室溫下為固體的油。

【請求項94】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該載劑包含聚合劑。

【請求項95】 如請求項94之局部組合物，其中該聚合劑為膠凝劑。

【請求項96】 如請求項1之局部組合物，其中該載劑包含膠凝劑及疏水性劑或油。

【請求項97】 如請求項2之局部組合物，其中該至少一種彈性體包含環戊矽氧烷(及)聚矽酮11 (Grant MGS-彈性體1100)、二甲矽酮(及)聚矽酮11 (Gransil DMG-3)、環戊矽氧烷(及)石蠟脂(及)聚矽酮11 (MGS-彈性體1148P)、環戊矽氧烷(及)二甲矽酮交聯聚合物(ST-彈性體10)或二甲矽酮(及)二甲矽酮交聯聚合物(DOWSIL™ 9041)中之一或多者。

【請求項98】 如請求項2之局部組合物，其中該彈性體包含ST-彈性體10。

【請求項99】 如請求項97或98之局部組合物，其包含托法替尼鹽，其中該鹽比托法替尼鹼更穩定。

【請求項100】 如請求項97或98之局部組合物，其中該組合物之黏度在約8℃至約40℃下為穩定的或實質上穩定的。

【請求項101】 如請求項97或98之局部組合物，其中該組合物之黏度在約10℃至約35℃下為穩定的或實質上穩定的。

【請求項102】 如請求項97或98之局部組合物，其中該組合物之黏度在約15℃至約30℃下為穩定的或實質上穩定的。

【請求項103】 如請求項97或98之局部組合物，其中該組合物之黏度在約20℃至約25℃下為穩定的或實質上穩定的。

【請求項104】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該載劑進一步包含膠化油。

【請求項105】 如請求項104之局部組合物，其中該膠化礦物油包含礦物油及乙烯/丙烯/苯乙烯共聚物及丁烯/乙烯/苯乙烯共聚物。

【請求項106】 如請求項2、4至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該載劑基質除該彈性體以外還包含矽酮油。

【請求項107】 如請求項106之局部組合物，其中該矽酮油為環甲矽酮或二甲矽酮。

【請求項108】 如請求項107之局部組合物，其中以該載劑基質之重量計，該矽酮油為約1%至約75%、或約5%至約50%、或約7%至約30%、或約10%至約15%。

【請求項109】 如請求項95或96之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該膠凝劑為約0.4%至約15%、約0.5%至約5%、約1%至約13%、約5%至約12%、或約8%至約11%。

【請求項110】 如請求項2、4至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中潤膚劑與彈性體之比率為約1:30至約1:3。

【請求項111】 如請求項2、4至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該潤膚劑與彈性體之比率為約1:9至約1:6、約1:8至約1:7、約1:7、約3:22或約1:8。

【請求項112】 如請求項110之局部組合物，其中該潤膚劑與彈性體之比率為約1:4、約2:9、約4:18、約1:5、約4:21、約2:11或約1:6。

【請求項113】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該組合物為無水的或實質上無水的。

【請求項114】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該組合物之Aw值小於9。

【請求項115】 如請求項114之局部組合物，其中該組合物之Aw值小於或為約0.8、0.7或0.6。

【請求項116】 如請求項114之局部組合物，其中該組合物之Aw值小於約0.5、0.4或0.3。

【請求項117】 如請求項1之局部組合物，其中該托法替尼為化學穩定的。

【請求項118】 如請求項117之局部組合物，其中該托法替尼在25℃下化學穩定至少3個月。

【請求項119】 如請求項117之局部組合物，其中當在25℃下儲存3或6個月時，以質量計至少90%、約95%、約98%、或約99%之該托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽存在於該組合物中。

【請求項120】 如請求項117至119中任一項之局部組合物，其中該組合物係儲存在40℃下。

【請求項121】 如請求項117至119中任一項之局部組合物，其中與時間0相比，當該組合物在25℃下儲存3或6個月時量測到少於約0.1質量%之雜質B。

【請求項122】 如請求項121之局部組合物，其中該組合物係儲存在40℃下。

【請求項123】 如請求項9之局部組合物，其中該降低足以阻止顯著黏附至表面、金屬表面或移動的金屬表面。

【請求項124】 如請求項123之局部組合物，其中該金屬為不鏽鋼。

【請求項125】 如請求項9之局部組合物，其中該載劑與托法替尼之表面能低於托法替尼與金屬之表面能。

【請求項126】 如請求項9之局部組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)低於托法替尼與金屬之界面張力。

【請求項127】 如請求項9之局部組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與金屬之界面張力低至少約5%，例如低10%或15%。

【請求項128】 如請求項126之局部組合物，其中該金屬為不鏽鋼。

【請求項129】 如請求項9之局部組合物，其中該降低足以阻止顯著黏附至塑膠表面，例如移動的塑膠表面。

【請求項130】 如請求項9之局部組合物，其中該載劑與托法替尼之表面能低於托法替尼與塑膠之表面能。

【請求項131】 如請求項9之局部組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)低於托法替尼與塑膠之界面張力。

【請求項132】 如請求項9之局部組合物，其中該載劑與托法替尼之界面張力(mN/m)比托法替尼與塑膠之界面張力低至少約5%，例如低10%或15%。

【請求項133】 如請求項129之局部組合物，其中該塑膠為PTFE (聚四氟乙烯)。

【請求項134】 如請求項9之局部組合物，其中該組合物之表面能低於該托法替尼與金屬之表面能。

【請求項135】 如請求項9之局部組合物，其中未微粉化托法替尼與該組合物之間的界面張力小於約1.6 mN/m或在約1.5 mN/m與約1.1 mN/m之間。

【請求項136】 如請求項9之局部組合物，其中微粉化托法替尼與該組合物之間的界面張力小於約2.5 mN/m或在約1.8 mN/m與約2.3 mN/m之間。

【請求項137】 如請求項2、4至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中載劑基質與潤膚劑之比率為約或小於9:1，或在約9:1與約6:1之間。

【請求項138】 如請求項2、4至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中載劑基質與潤膚劑之比率為約8:1至約7:1、約8:1、約22:3、或約7:1。

【請求項139】 如請求項2、4至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中以該組合物之重量計，該載劑基質為約83%至約90%、約86%至約88%、或約87%。

【請求項140】 如請求項2、4至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該載劑基質包含彈性體且以該組合物之重量計佔約83%至約90%，並且該潤膚劑以該組合物之重量計佔約10%至約16%。

【請求項141】 如請求項140之局部組合物，其中該載劑基質包含彈性體且以該組合物之重量計佔約86%至約88%，並且該潤膚劑以該組合物之重量計佔約11%至約14%。

【請求項142】 如請求項2、4至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其

中該潤膚劑包含三酸甘油酯油，包括MCT油、橄欖油、椰子油、棕櫚油、葵花油、菜籽油、大豆油、落花生油、花生油、玉米油、核桃油、豆油、魚油、牛脂中之一或多者、前述任何一者之餾分、或者其中任兩者或更多者之混合物。

【請求項143】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該托法替尼及該芬戈莫德為該組合物中之僅有活性劑。

【請求項144】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該載劑或組合物在室溫下為凝膠或半固體或液體。

【請求項145】 如請求項144之局部組合物，其中該組合物在室溫下為凝膠。

【請求項146】 如請求項144之局部組合物，其中該組合物在室溫下為半固體。

【請求項147】 如請求項144之局部組合物，其中該組合物在室溫下為液體。

【請求項148】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中組合物為可發泡的且包含發泡佐劑及/或表面活性劑。

【請求項149】 如請求項148之局部組合物，其中可發泡組合物包含推進劑。

【請求項150】 如請求項149之局部組合物，其中該可發泡組合物在自加壓罐釋放時形成泡沫。

【請求項151】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該組合物當施用至表面時不流動。

【請求項152】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該組合物當施用於皮膚或黏膜表面時具有生物黏附或黏膜黏附性質。

【請求項153】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該組合物形成準層。

【請求項154】 如請求項153之局部組合物，其中該準層促進該托法替尼吸收至皮膚之表皮及真皮層中。

【請求項155】 如請求項153之局部組合物，其中該準層促進該托法替尼吸收至黏膜中。

【請求項156】 如請求項153之局部組合物，其中該準層促進該托法替尼吸收至體腔襯層中。

【請求項157】 如請求項2、4至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中儘管該托法替尼或該芬戈莫德不溶於或實質上不溶於該載劑基質及潤膚劑，但該載劑基質及潤膚劑協同作用以增強遞送。

【請求項158】 如請求項98之局部組合物，其中該組合物提供以下特徵中之至少兩種、三種或四種：

a.增加托法替尼鹽之化學穩定性；

b. 減少或消除球狀化；

c.當局部施用至皮膚或黏膜時，增加托法替尼向皮膚或黏膜中遞送；

d. 當局部施用至皮膚或黏膜時，減少托法替尼透過皮膚或黏膜遞送；及

e.當局部施用至皮膚時，增加托法替尼向表皮中遞送且減少透過皮膚遞送。

【請求項159】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其進一步包含以下中之至少一者：芳香劑、掩蔽劑、緩衝劑、pH劑、防腐劑、螯合劑、抗氧化劑、清除劑、增稠劑、稀釋劑，或者其中兩者或更多者之任何混合物。

【請求項160】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該芬戈莫德為醫藥學上可接受之鹽。

【請求項161】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該芬戈莫德鹽為檸檬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、草酸鹽、硝酸鹽、硫酸

鹽、磷酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、棕櫚酸鹽、酒石酸鹽、己二酸鹽、月桂酸鹽或肉豆蔻酸鹽。

【請求項162】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該芬戈莫德包含鹽酸芬戈莫德。

【請求項163】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該芬戈莫德包含芬戈莫德鹼。

【請求項164】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該芬戈莫德係以足以恢復皮膚屏障之量存在。

【請求項165】 如請求項163之局部組合物，其中該芬戈莫德使皮膚中絲聚蛋白之水準增高。

【請求項166】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.0001%至約10%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.01%至約10%之量存在，該芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.001%至約1%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.05%至約3.05%之量存在，該芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.002%至約0.1%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.1%至約1%之量存在，或該芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.005%至約0.01%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.3%至約0.6%之量存在，或芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.001%至約0.01%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.3%至約0.6%之量存在，或芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.005%至約0.01%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.3%至約0.6%之量存在，或芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.005%至約0.02%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.3%至約0.6%之量存在，或芬戈莫德係以該組合物之重量計以

約0.01%至約0.02%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.3%至約0.6%之量存在，或芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.01%至約0.1%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.3%至約0.6%之量存在，或芬戈莫德係以該組合物之重量計以約0.001%至約0.1%之量存在且該托法替尼係以該組合物之重量計以約0.3%至約0.6%之量存在。

【請求項167】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該芬戈莫德之濃度以該組合物之重量計為約0.001%至約0.01%、或以該組合物之重量計為約0.005%至約0.01%、或以該組合物之重量計為約0.005%至約0.02%、或以該組合物之重量計為約0.01%至約0.02%、或以該組合物之重量計為約0.01%至約0.1%或約0.001%至約0.1%。

【請求項168】 一種套組，其包括處於容器中之如請求項1至167中任一項之組合物及可連接至該容器之拋棄式施藥器。

【請求項169】 如請求項168之套組，其中該容器包括適合遞送測定單位劑量之該托法替尼及該芬戈莫德的單位劑量構件。

【請求項170】 如請求項169之套組，其中該單位劑量為約0.1 g、約0.2 g、約0.3 g、約0.4 g、約0.5 g、約0.6 g、約0.7 g、約0.8 g、約0.9 g、或約1.0 g組合物。

【請求項171】 如請求項168至170中任一項之套組，其中該拋棄式施藥器經改適以便將該組合物遞送至體腔。

【請求項172】 如請求項168至170中任一項之套組，其中該拋棄式施藥器經改適以便將該組合物遞送至皮膚表面。

【請求項173】 如請求項168至170中任一項之套組，其中該拋棄式施藥器經改適以便將該組合物遞送至黏膜表面。

【請求項174】 一種如請求項1至167中任一項之組合物之用途，其係用於製造

用以治療或改善皮膚病症之藥物，其中該組合物係施用至個體之皮膚。

【請求項175】 一種如請求項1至167中任一項之組合物之用途，其係用於製造用以治療或改善黏膜病症之藥物，其中該組合物係施用至個體之黏膜。

【請求項176】 一種如請求項1至167中任一項之組合物之用途，其係用於製造用以治療或改善體腔病症之藥物，其中該組合物係施用至個體之體腔。

【請求項177】 一種如請求項1至167中任一項之組合物之用途，其係用於製造用以治療JAK相關疾患之藥物，其中該組合物係施用至個體之皮膚或黏膜或體腔。

【請求項178】 一種如請求項1至167中任一項之組合物之用途，其係用於製造用以治療或預防皮膚病症或其惡化之藥物，其中該組合物係施用至個體之皮膚。

【請求項179】 如請求項178之用途，其中該病症為皮炎、異位性皮炎、牛皮癬、肥厚性瘢痕、瘢痕瘤瘢痕、手術後瘢痕或濕疹。

【請求項180】 如請求項179之用途，其中該濕疹為異位性皮炎、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎或鬱滯性皮炎。

【請求項181】 如請求項179之用途，其中該皮膚病症為異位性皮炎。

【請求項182】 如請求項179之用途，其中該皮膚病症為牛皮癬。

【請求項183】 如請求項179之用途，其中該皮膚病症為瘢痕形成。

【請求項184】 如請求項178至183中任一項之用途，其中該托法替尼係遞送至表皮及真皮中。

【請求項185】 如請求項184之用途，其中達至表皮之遞送高於達至真皮之遞送。

【請求項186】 如請求項184之用途，其中該達至表皮之遞送比該達至真皮之遞送高出至少約20%、至少約50%、至少約100%、至少約150%、至少約

200%、至少約250%、或至少約300%。

【請求項187】 如請求項184之用途，其中該達至表皮之遞送表示為佔施用劑量之百分比。

【請求項188】 如請求項187之用途，其中以佔施用劑量之百分比計，該達至表皮之遞送比該達至真皮之遞送高出至少約100%。

【請求項189】 如請求項187之用途，其中該托法替尼達至真皮及表皮之局部遞送為該托法替尼透過皮膚之遞送的約或超過20倍。

【請求項190】 如請求項174至183中任一項之用途，其中該組合物係施用至該病症之區域。

【請求項191】 如請求項174至183中任一項之用途，其中該組合物係施用至該病症之區域周圍之區域。

【請求項192】 如請求項174至183中任一項之用途，其中該組合物係施用至該病症之區域及該病症周圍之區域。

【請求項193】 如請求項174至183中任一項之用途，其中每日施用一次該組合物。

【請求項194】 如請求項174至183中任一項之用途，其中每日施用兩次該組合物。

【請求項195】 如請求項174至183中任一項之用途，其中每日施用至少一次該組合物，持續至少7天。

【請求項196】 如請求項174至183中任一項之用途，其中每日施用至少一次該組合物，持續至少14天。

【請求項197】 如請求項174至183中任一項之用途，其中每日施用至少一次該組合物，持續至少4週。

【請求項198】 如請求項174至183中任一項之用途，其中每日施用至少一次該

組合物，持續至少8週。

【請求項199】 如請求項174至183中任一項之用途，其中每日施用至少一次該組合物，持續至少12週。

【請求項200】 如請求項174至183中任一項之用途，其中該組合物係在初始治療時段後作為維持劑量施用。

【請求項201】 如請求項200之用途，其中在不連續日施用該維持劑量。

【請求項202】 如請求項201之用途，其中隔日施用該維持劑量。

【請求項203】 如請求項201之用途，其中每週施用兩次該維持劑量。

【請求項204】 如請求項174至183中任一項之用途，其中局部施用之托法替尼之全身暴露比經口施用相同量時低得多。

【請求項205】 如請求項204之用途，其中該全身暴露低至少20倍。

【請求項206】 如請求項204之用途，其中該全身暴露低至少50倍。

【請求項207】 如請求項204之用途，其中該全身暴露低至少100倍。

【請求項208】 如請求項204之用途，其中該全身暴露低至少200倍。

【請求項209】 如請求項204之用途，其中該全身暴露低至少400倍。

【請求項210】 如請求項204之用途，其中該全身暴露低至少500倍。

【請求項211】 如請求項181之用途，其中與安慰劑相比，異位性皮炎指數減小約20%、約25%或約30%。

【請求項212】 如請求項211之用途，其中該指數小於四。

【請求項213】 如請求項211之用途，其中該指數為約3。

【請求項214】 如請求項181之用途，其中與安慰劑相比，牛皮癬指數減小約20%、約25%或約30%。

【請求項215】 如請求項214之用途，其中該指數小於四。

【請求項216】 如請求項214之用途，其中該指數為約3.4。

【請求項217】 如請求項174至183中任一項之用途，其中該載劑不為乳液。

【請求項218】 如請求項177之用途，其中該JAK相關疾患或病症包括全部禿髮、全身禿髮、白癜風、自體免疫性大疱性皮膚病症、尋常性天疱瘡(PV)、大疱性類天疱瘡(BP)、皮疹、皮膚刺激、皮膚敏化、接觸性皮炎、過敏性接觸性皮炎、慢性非典型嗜中性皮膚病伴隨脂肪代謝障礙及體溫升高(CANDLE)、掌蹠膿疱症、魚鱗癬、肥厚性瘢痕、瘢痕瘤瘢痕、手術後瘢痕、濕疹、光化性角化病、瘙癢、紅斑痤瘡或痤瘡。

【請求項219】 如請求項177之用途，其中該JAK相關疾患或病症包括白癜風，且該組合物係局部施用至缺乏色素之皮膚區域及其周圍。

【請求項220】 如請求項177之用途，其中該JAK相關疾患或病症包括禿髮，且該組合物係局部施用至皮膚及毛髮。

【請求項221】 如請求項178之用途，其中該病症包括皮炎、異位性皮炎、皮肌炎、濕疹、牛皮癬、紅斑痤瘡、痤瘡、毛囊與皮脂腺單位病症、禿髮、全部禿髮、全身禿髮、白癜風、自體免疫性大疱性皮膚病症、皮疹、皮膚刺激、皮膚敏化、慢性非典型嗜中性皮膚病伴隨脂肪代謝障礙及體溫升高(CANDLE)、掌蹠膿疱症、魚鱗癬、光化性角化病、瘙癢、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎、鬱滯性皮炎、紅斑狼瘡、皮膚炎症、皮膚瘙癢、皮膚感染、皮膚瘢痕、毛囊炎/毛角化病、化膿性汗腺炎、壞疽性膿皮病、苔癬化病症、原發性瘢痕性禿髮或蜂窩組織炎。

【請求項222】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該芬戈莫德為化學穩定的。

【請求項223】 如請求項117之局部組合物，其中該芬戈莫德在5℃下化學穩定至少3週。

【請求項224】 如請求項117之局部組合物，其中該芬戈莫德在40℃下化學穩定

至少3週。

【請求項225】 如請求項117之局部組合物，其中該芬戈莫德在50°C下化學穩定至少3週。

【請求項226】 如請求項117之局部組合物，其中該芬戈莫德在5°C下化學穩定至少2個月。

【請求項227】 如請求項117之局部組合物，其中該芬戈莫德在40°C下化學穩定至少2個月。

【請求項228】 如請求項117之局部組合物，其中該芬戈莫德在50°C下化學穩定至少2個月。

【請求項229】 如請求項222之局部組合物，其中當在5°C下儲存3週或2個月時，以質量計至少約90%、約95%、約98%、或約99%之該芬戈莫德存在於該組合物中。

【請求項230】 如請求項222之局部組合物，其中當在25°C下儲存3週或2個月時，以質量計至少約90%、約95%、約98%、或約99%之該芬戈莫德存在於該組合物中。

【請求項231】 如請求項1至8、10、11及18至25中任一項之局部組合物，其中該托法替尼及該芬戈莫德在該組合物中為化學穩定的。

【請求項232】 如請求項229之局部組合物，其中當在5°C下儲存3或6個月時，以質量計至少約90%、約95%、約98%、或約99%之該托法替尼及該芬戈莫德存在於該組合物中。

【請求項233】 如請求項230之局部組合物，其中當在25°C下儲存3或6個月時，以質量計至少約90%、約95%、約98%、或約99%之該托法替尼及該芬戈莫德存在於該組合物中。

【請求項234】 一種如請求項1至167及222至233中任一項之局部組合物作為藥

物用於預防、治療或改善病症或其惡化之用途，其包括向個體之皮膚施用該局部組合物。

【請求項235】 如請求項234之局部組合物之用途，其中該病症包括皮炎、異位性皮炎、皮肌炎、濕疹、牛皮癬、紅斑痤瘡、痤瘡、毛囊與皮脂腺單位病症、禿髮、全部禿髮、全身禿髮、白癜風、自體免疫性大疱性皮膚病症、皮疹、皮膚刺激、皮膚敏化、慢性非典型嗜中性皮膚病伴隨脂肪代謝障礙及體溫升高(CANDLE)、掌蹠膿疱症、魚鱗癬、光化性角化病、瘙癢、接觸性皮炎、出汗障礙性濕疹、錢幣狀濕疹、脂溢性皮炎、鬱滯性皮炎、紅斑狼瘡、皮膚炎症、皮膚瘙癢、皮膚感染、皮膚瘢痕、毛囊炎/毛角化病、癤病、化膿性汗腺炎、壞疽性膿皮病、苔癬化病症、原發性瘢痕性禿髮或蜂窩組織炎。

【請求項236】 如請求項234之局部組合物之用途，其中該皮膚病症涉及炎症。

【請求項237】 如請求項221之用途，其中該自體免疫性大疱性皮膚病症為尋常性天疱瘡(PV)或大疱性類天疱瘡(BP)。

【請求項238】 如請求項221之用途，其中該皮膚敏化為接觸性皮炎或過敏性接觸性皮炎。

【請求項239】 如請求項221之用途，其中該等皮膚瘢痕為肥厚性瘢痕、瘢痕瘤瘢痕或手術後瘢痕。

【請求項240】 如請求項221之用途，其中該等苔癬化病症為扁平苔癬/硬化性苔癬或慢性單純性苔癬/神經性皮炎。

【請求項241】 如請求項221之用途，其中該等原發性瘢痕性禿髮為毛髮扁平苔蘚或前額纖維化禿髮。

【請求項242】 如請求項235之用途，其中該自體免疫性大疱性皮膚病症為尋常性天疱瘡(PV)或大疱性類天疱瘡(BP)。

【請求項243】 如請求項235之用途，其中該皮膚敏化為接觸性皮炎或過敏性接觸性皮炎。

【請求項244】 如請求項235之用途，其中該等皮膚瘢痕為肥厚性瘢痕、瘢痕瘤瘢痕或手術後瘢痕。

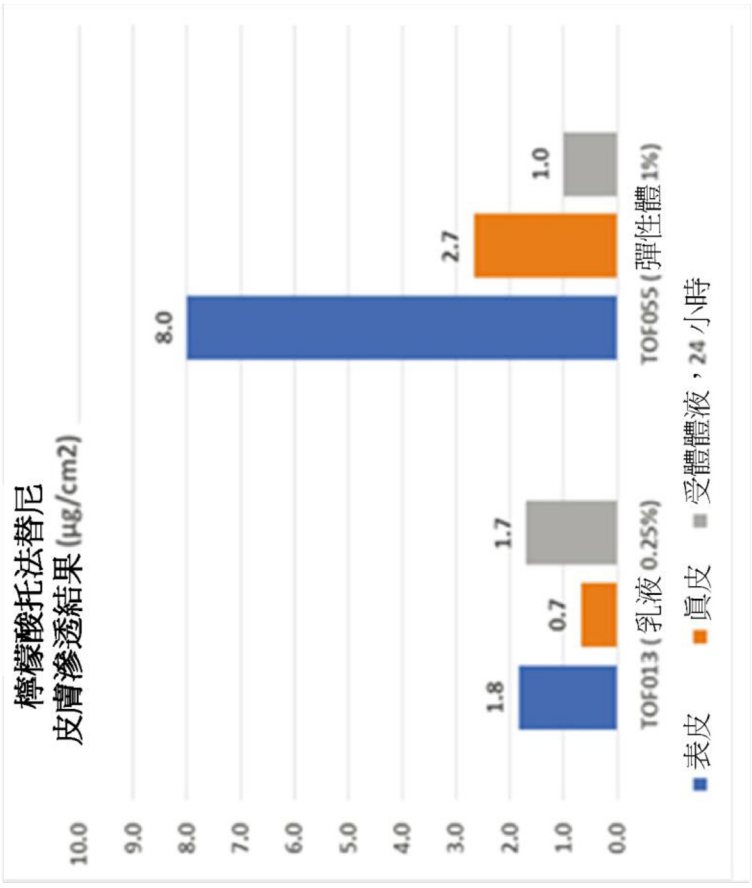
【請求項245】 如請求項235之用途，其中該等苔癬化病症為扁平苔癬/硬化性苔癬或慢性單純性苔癬/神經性皮炎。

【請求項246】 如請求項235之用途，其中該等原發性瘢痕性禿髮為毛髮扁平苔蘚或前額纖維化禿髮。

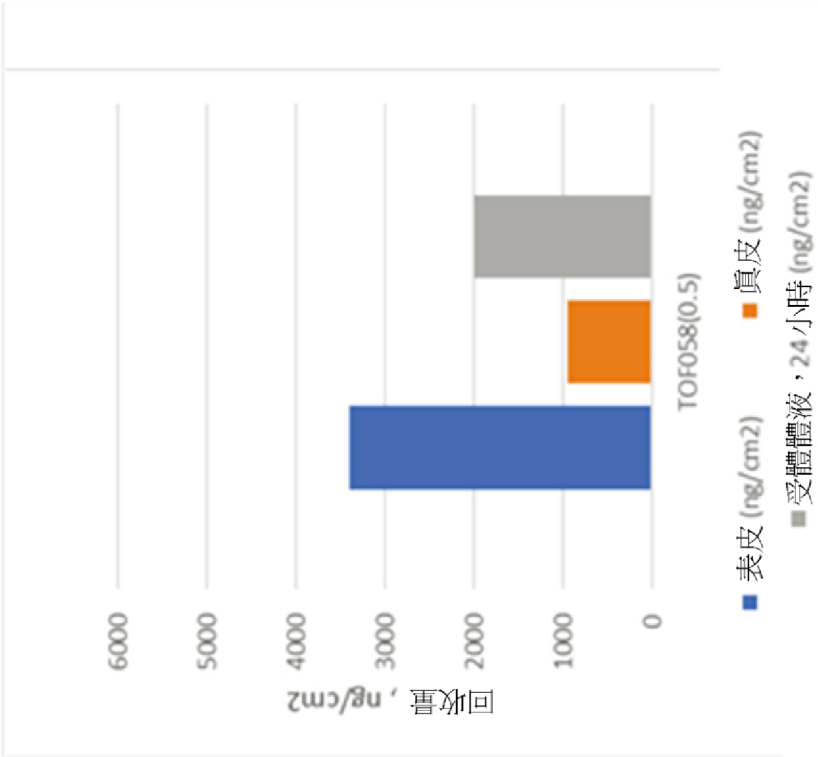
【請求項247】 一種雙腔套組，其包括兩個容器，

其中第一容器包含第一組合物，該第一組合物包含托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽及第一載劑，且第二容器包含第二組合物，該第二組合物包含第二載劑及芬戈莫德或其醫藥學上可接受之鹽，其中各組合物分開儲存且在分配時用可連接至各容器且視情況包括用於自各容器分配測定單位劑量之單位劑量構件的混合器將該等組合物合併。

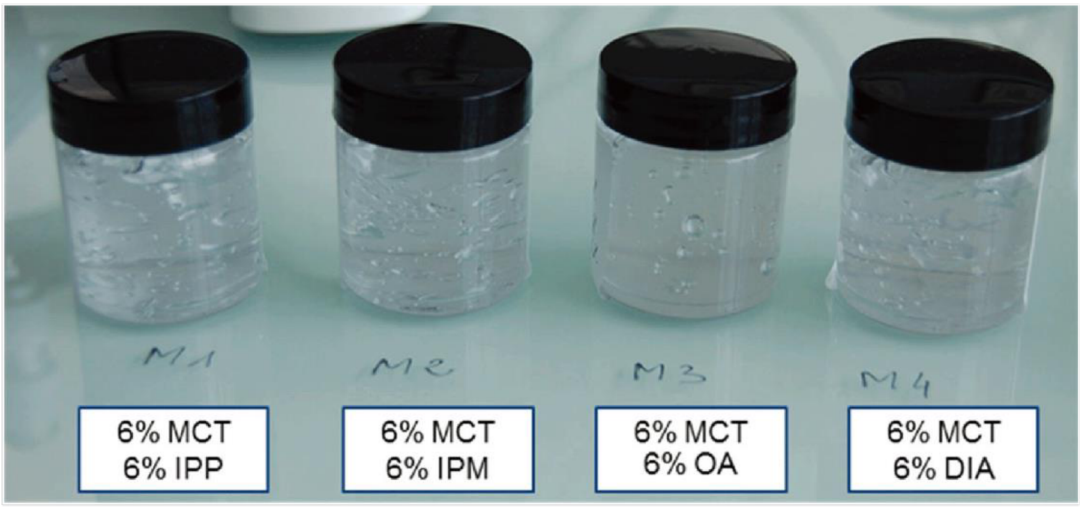
【發明圖式】


檸檬酸托法替尼
皮膚滲透結果 (μg/cm2)
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
1.8
0.7
1.7
8.0
2.7
1.0
TOF013 (乳液 0.25%)
TOF055 (彈性體 1%)
表皮
真皮
受體體液，24 小時

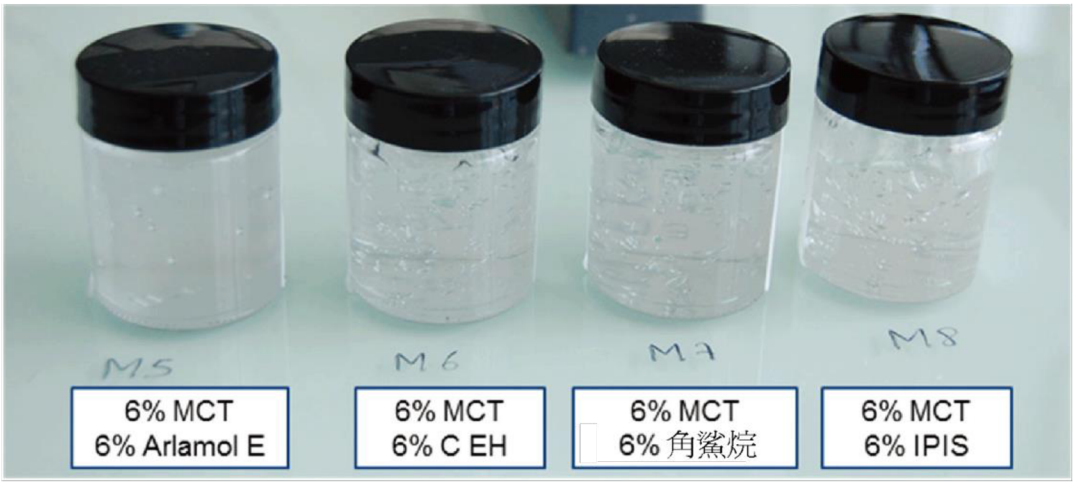
【圖 1A】


回收量，ng/cm2
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
TOF058(0.5)
表皮 (ng/cm2)
真皮 (ng/cm2)
受體體液，24 小時 (ng/cm2)

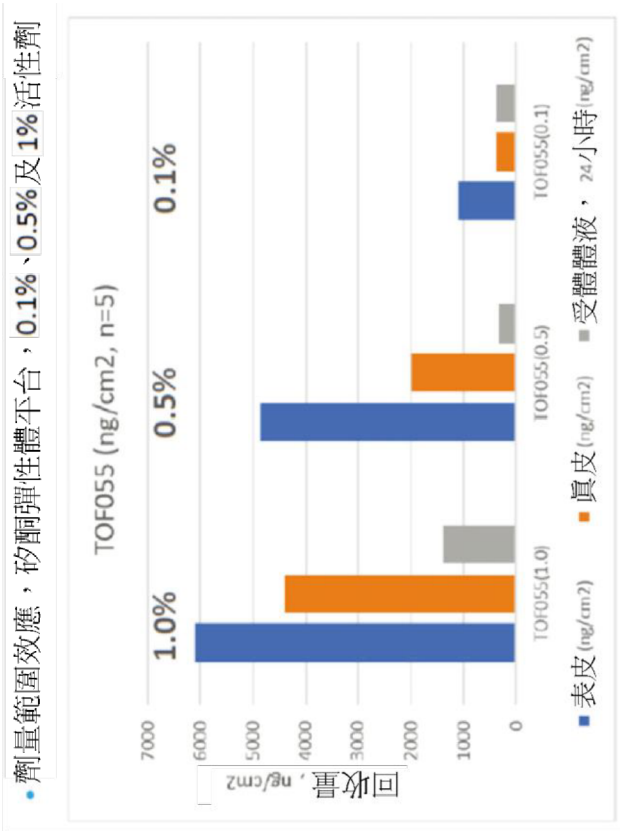
【圖 1B】


M1
M2
M3
M4
6% MCT
6% IPP
6% MCT
6% IPM
6% MCT
6% OA
6% MCT
6% DIA

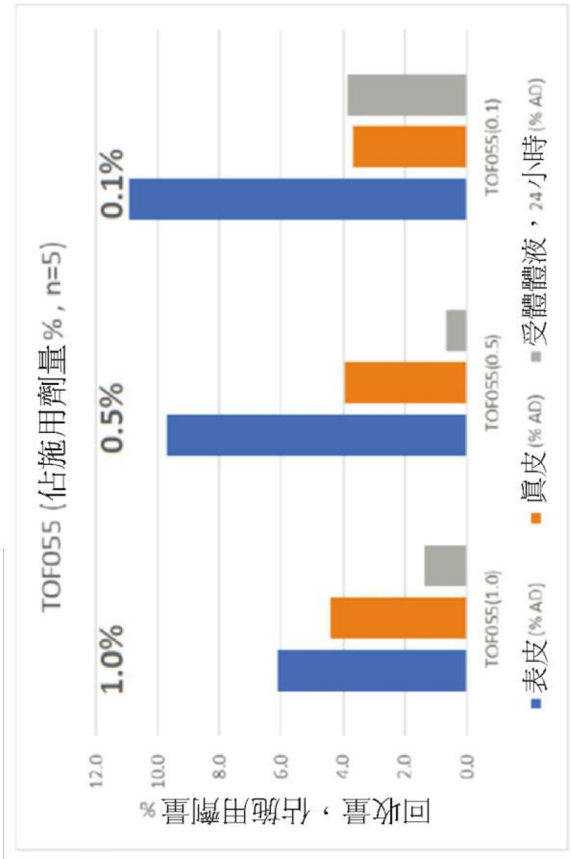
【圖 2A】


M5
M6
M7
M8
6% MCT
6% Arlamol E
6% MCT
6% C EH
6% MCT
6% 角鯊烷
6% MCT
6% IPIS

【圖 2B】


劑量範圍效應，矽酮彈性體平台，0.1%、0.5%及1%活性劑
TOF055 (ng/cm2, n=5)
1.0%
0.5%
0.1%
回收量，ng/cm2
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
TOF055(1.0)
TOF055(0.5)
TOF055(0.1)
表皮 (ng/cm2)
眞皮 (ng/cm2)
受體體液，24小時 (ng/cm2)

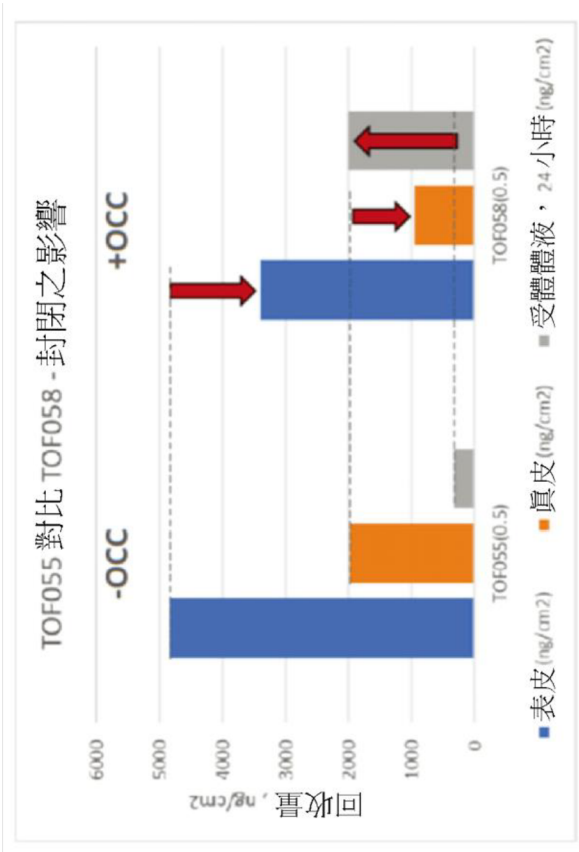
【圖 3A】


TOF055 (佔施用劑量%, n=5)
1.0%
0.5%
0.1%
回收量，佔施用劑量%
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
TOF055(1.0)
TOF055(0.5)
TOF055(0.1)
表皮 (% AD)
眞皮 (% AD)
受體體液，24小時 (% AD)

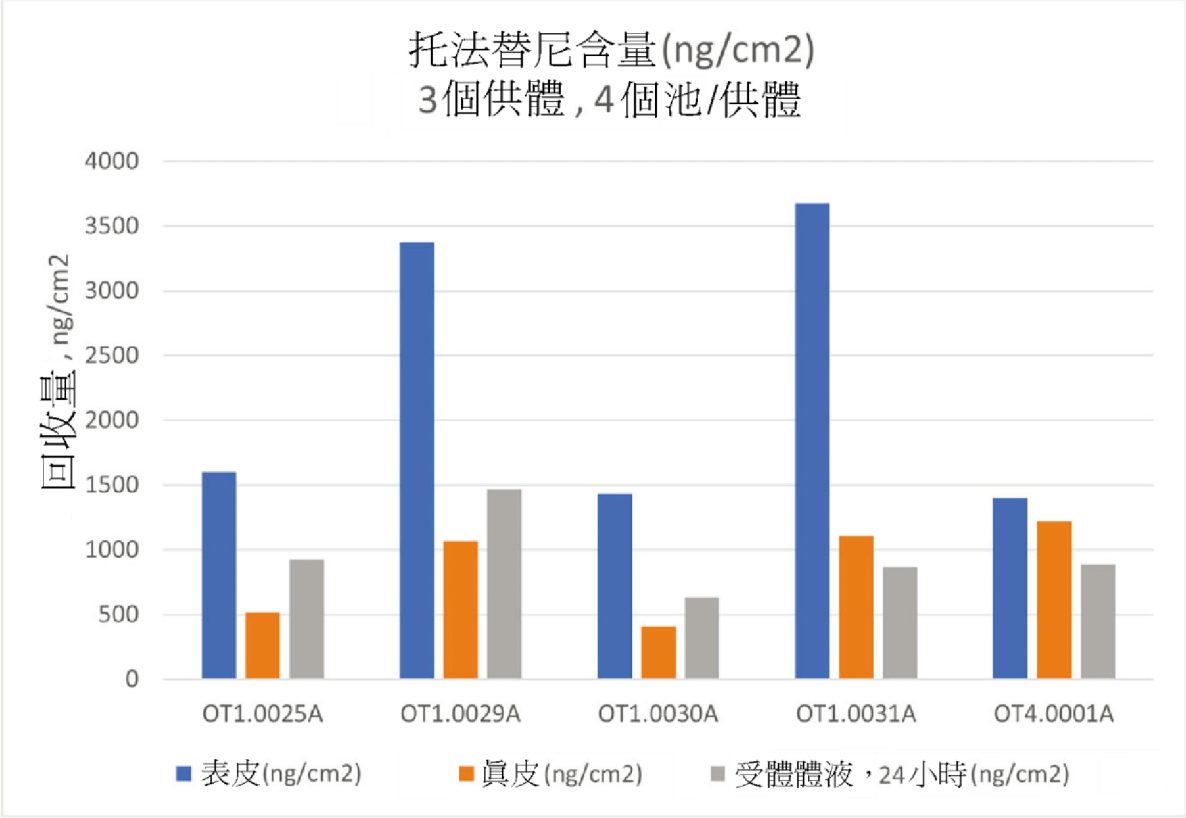
【圖 3B】


TOF055 對比 TOF057 - MCT 油之影響
+MCT
-MCT
回收量，ng/cm2
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
TOF055(0.5)
TOF057(0.5)
表皮 (ng/cm2)
眞皮 (ng/cm2)
受體體液，24小時 (ng/cm2)
眞皮含量增加2.2倍
表皮含量增加2.5倍

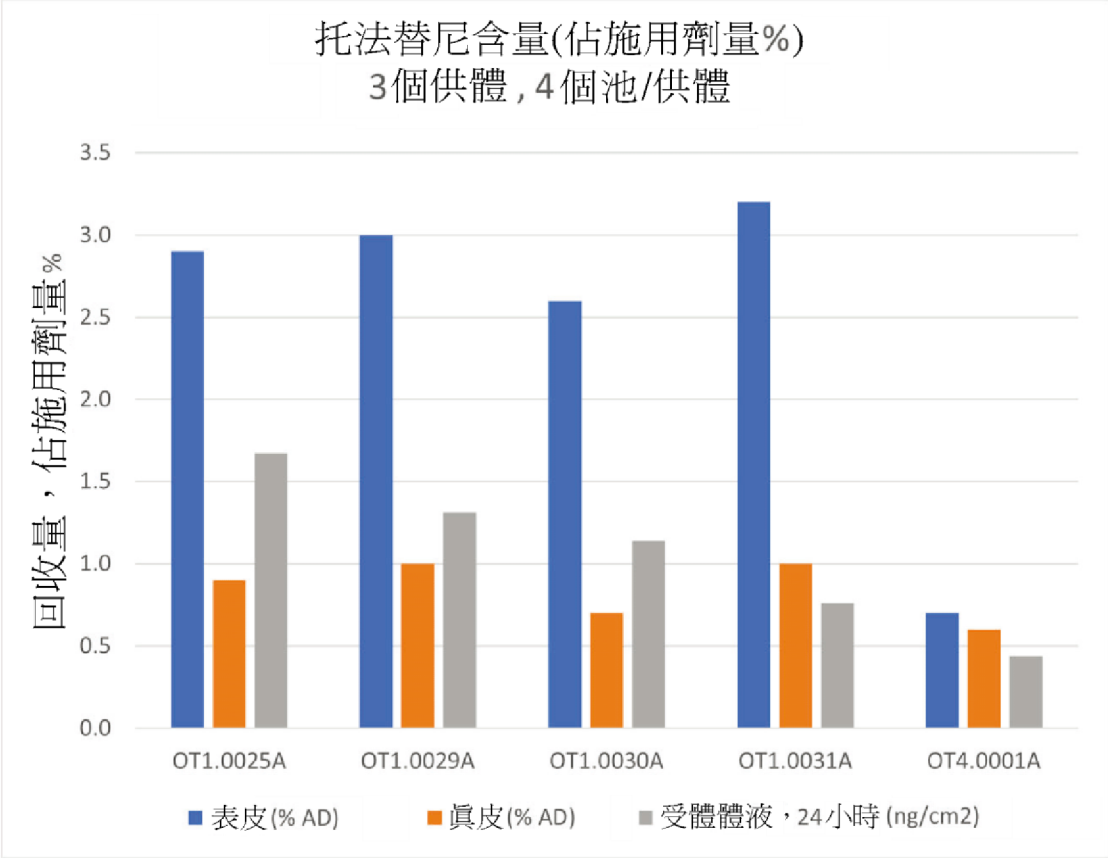
【圖 4A】


TOF055 對比 TOF058 - 封閉之影響
-OCC
+OCC
回收量，ng/cm2
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
TOF055(0.5)
TOF058(0.5)
表皮 (ng/cm2)
眞皮 (ng/cm2)
受體體液，24小時 (ng/cm2)

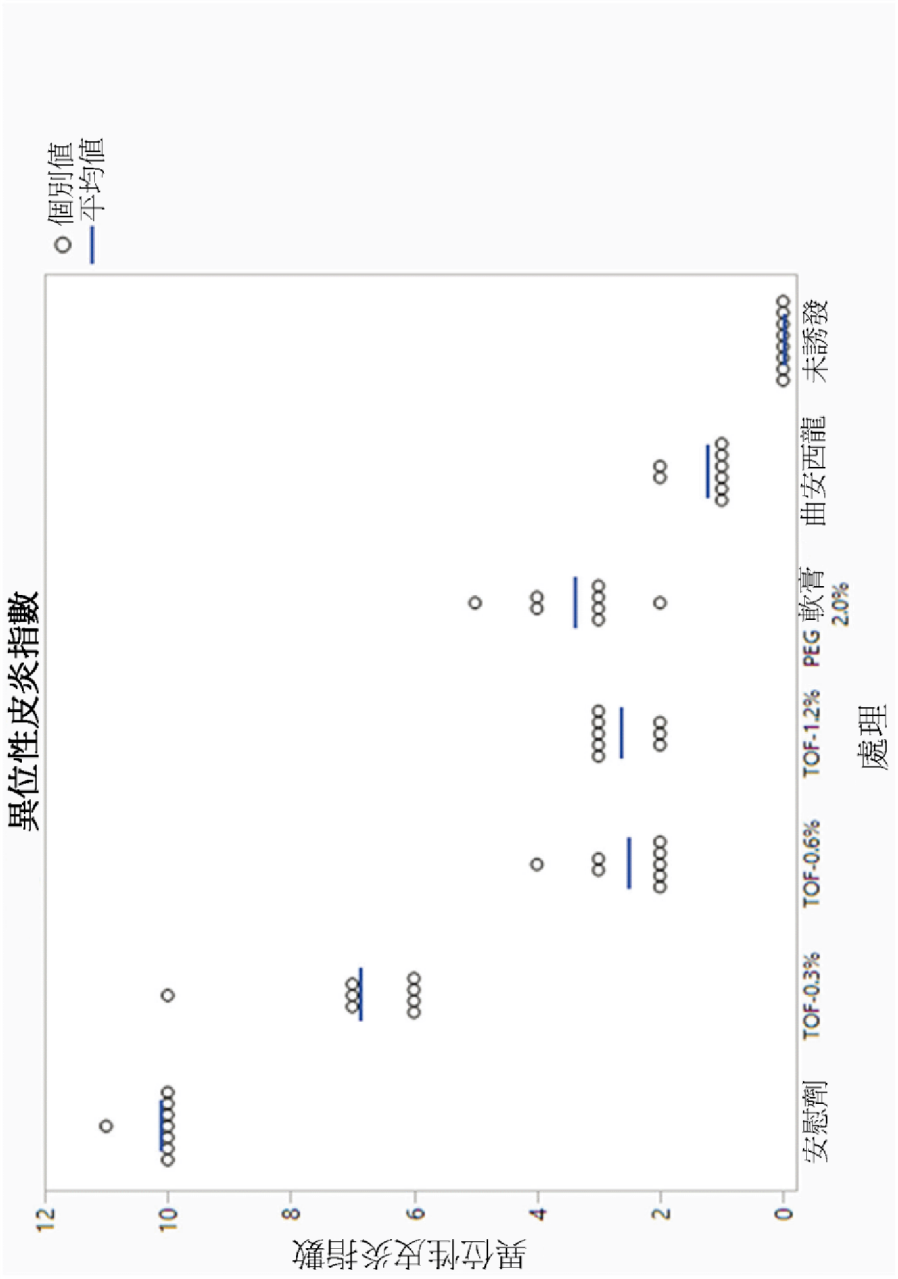
【圖 4B】


托法替尼含量(ng/cm2)
3個供體，4個池/供體
回收量，ng/cm2
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
OT1.0025A
OT1.0029A
OT1.0030A
OT1.0031A
OT4.0001A
表皮(ng/cm2)
眞皮(ng/cm2)
受體體液，24小時(ng/cm2)

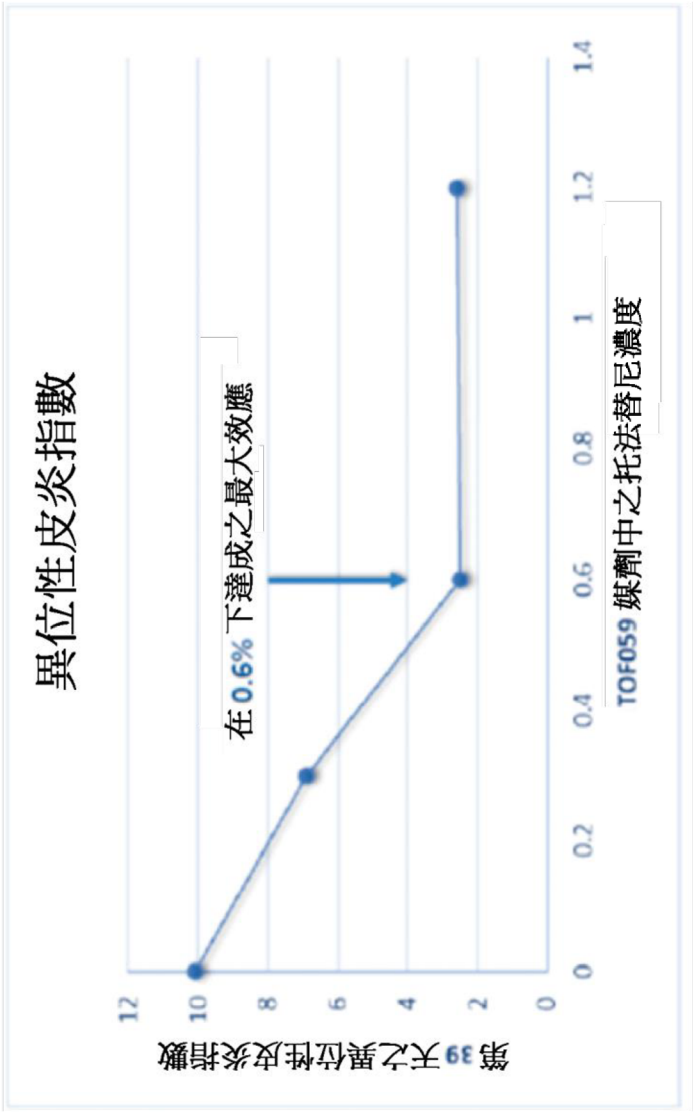
【圖 5A】


托法替尼含量(佔施用劑量%)
3個供體，4個池/供體
回收量，佔施用劑量%
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
OT1.0025A
OT1.0029A
OT1.0030A
OT1.0031A
OT4.0001A
表皮(% AD)
眞皮(% AD)
受體體液，24小時 (ng/cm2)

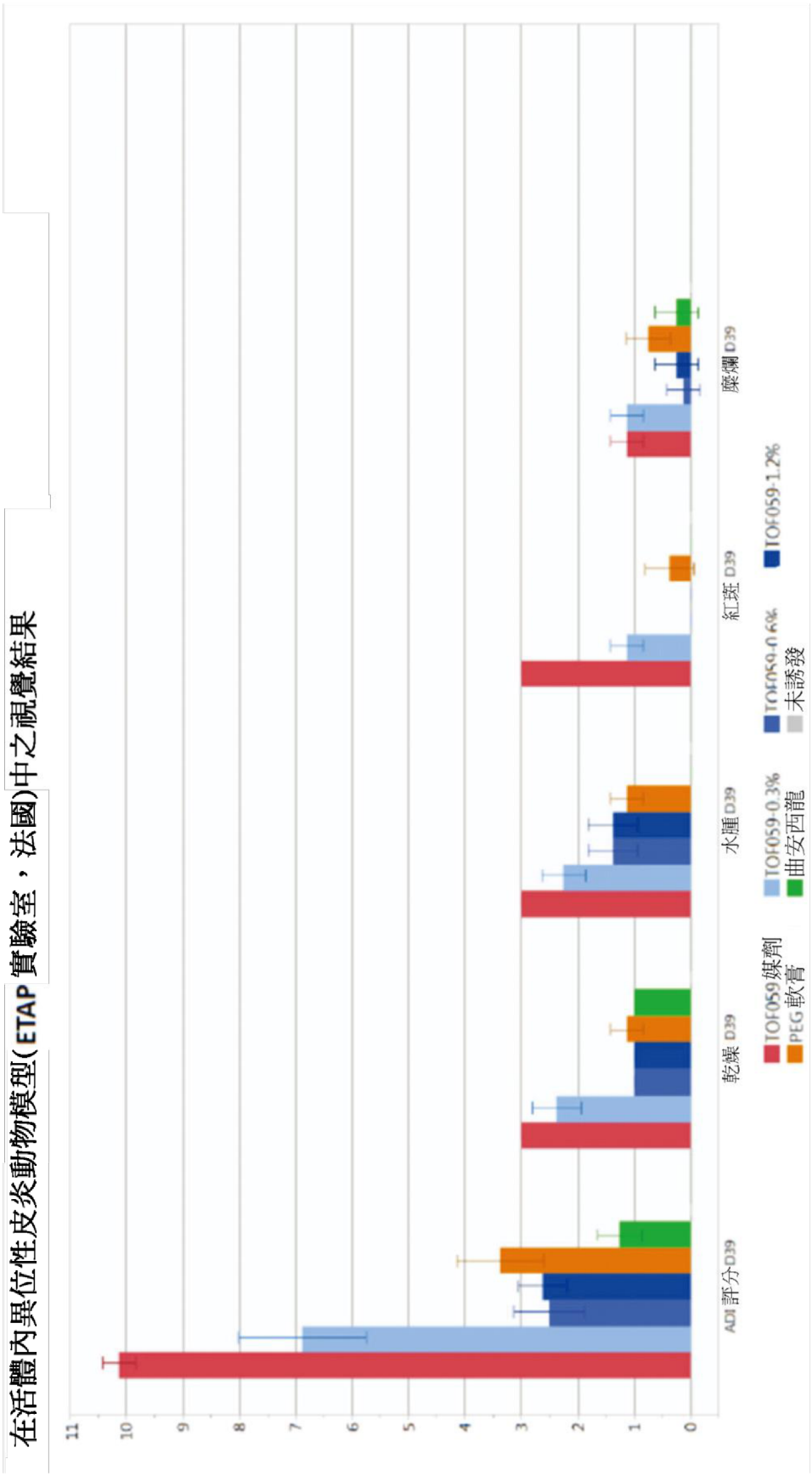
【圖 5B】


異位性皮炎指數
個別值
平均值
異位性皮炎指數
12
10
8
6
4
2
0
安慰劑
TOF-0.3%
TOF-0.6%
TOF-1.2%
PEG 軟膏 2.0%
曲安西龍
未誘發
處理

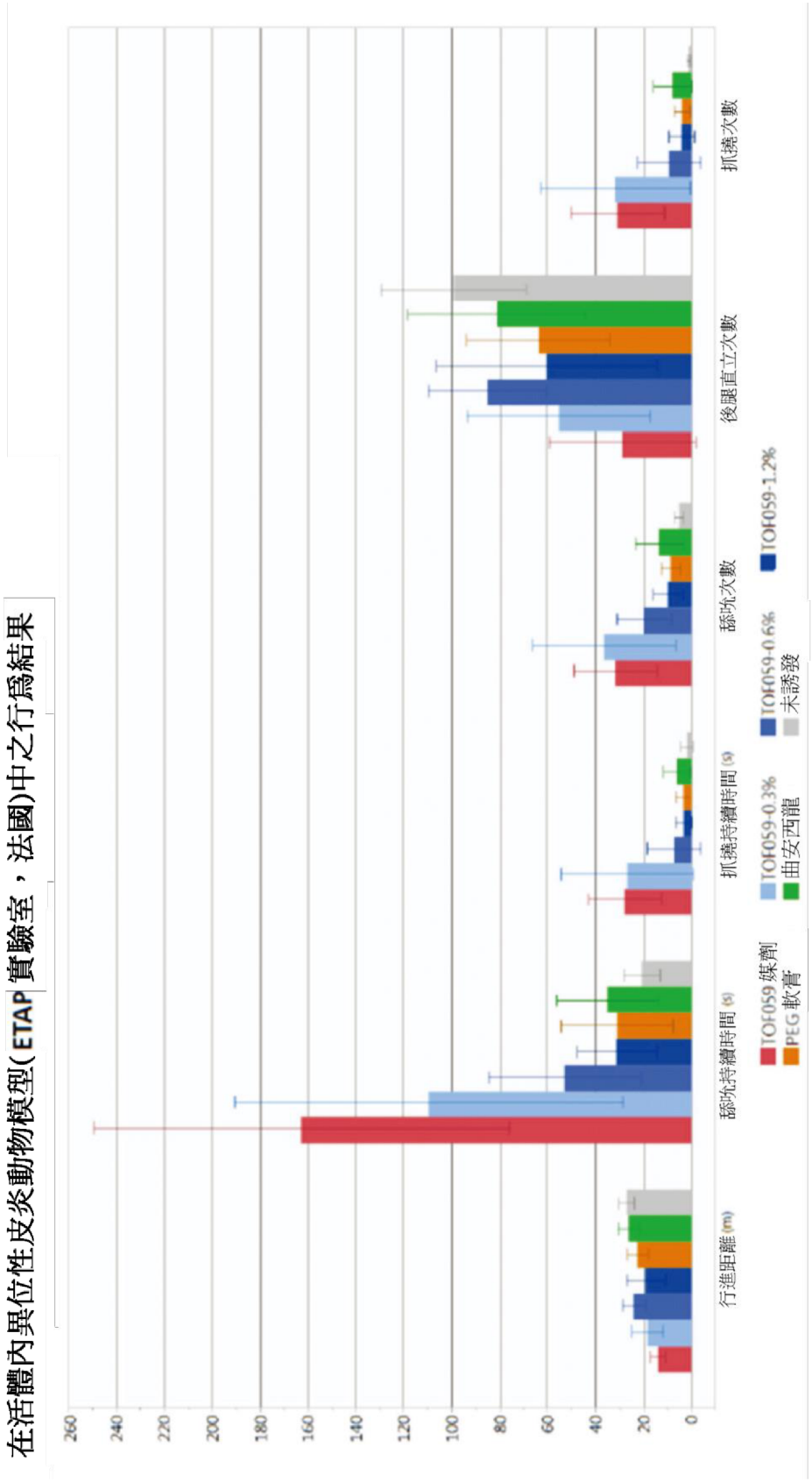
【圖 6A】


異位性皮炎指數
在 0.6% 下達成之最大效應
TOF059 媒劑中之托法替尼濃度
第 39 天之異位性皮炎指數
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.4
0
2
4
6
8
10
12

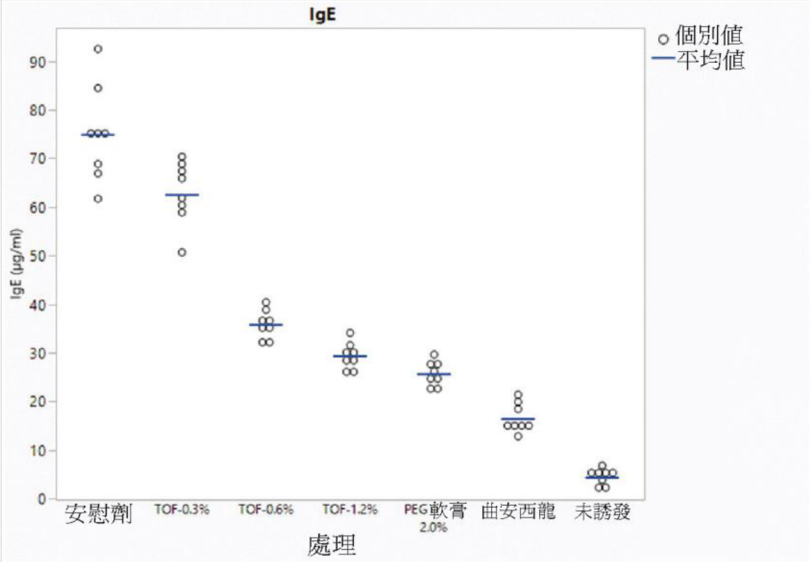
【圖 6B】

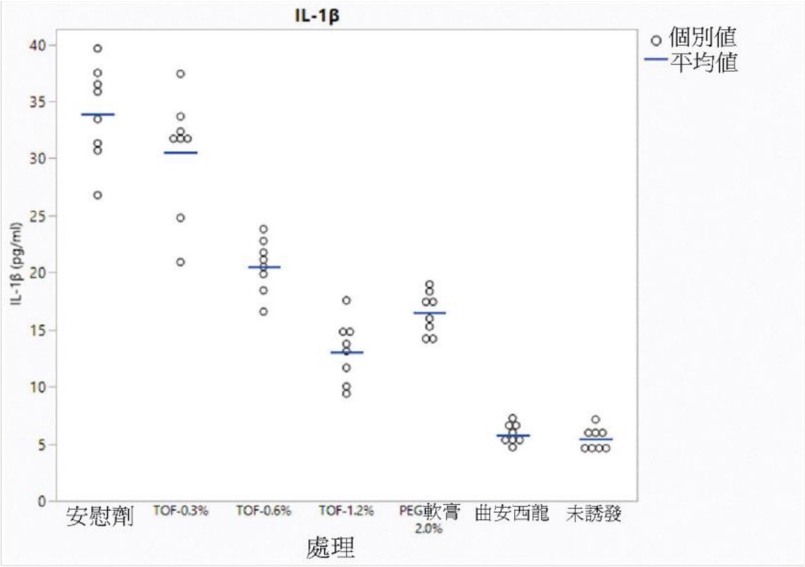

在活體內異位性皮炎動物模型(ETAP 實驗室，法國)中之視覺結果
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ADI 評分D39
乾燥 D39
水腫 D39
紅斑 D39
糜爛 D39
IOF059媒劑
PEG軟膏
IOF059-0.3%
曲安西龍
IOF059-0.6%
未誘發
IOF059-1.2%

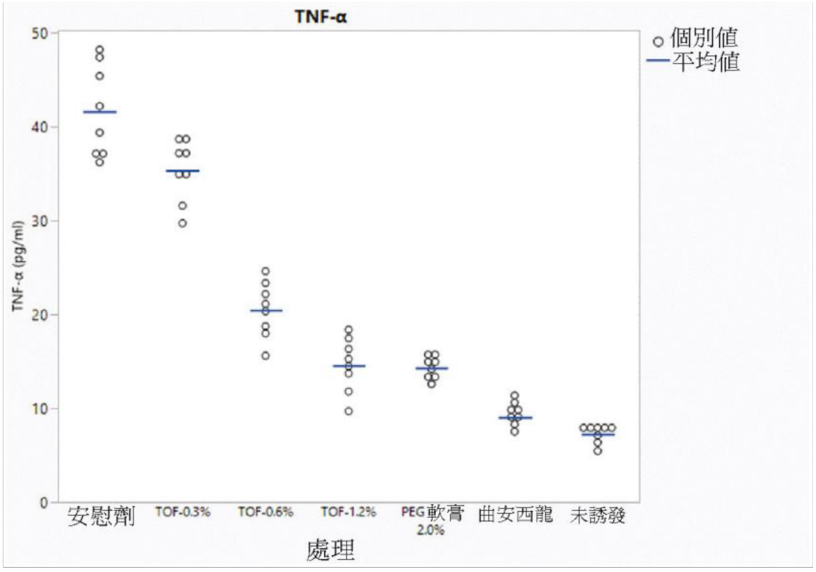
【圖 6C】


在活體內異位性皮炎動物模型(ETAP實驗室，法國)中之行爲結果
260
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
行進距離 (m)
舔洗持續時間 (s)
抓撓持續時間 (s)
舔洗次數
後腿直立次數
抓撓次數
TOF059 媒劑
PEG 軟膏
TOF059-0.3%
曲安西龍
TOF059-0.6%
未誘發
TOF059-1.2%

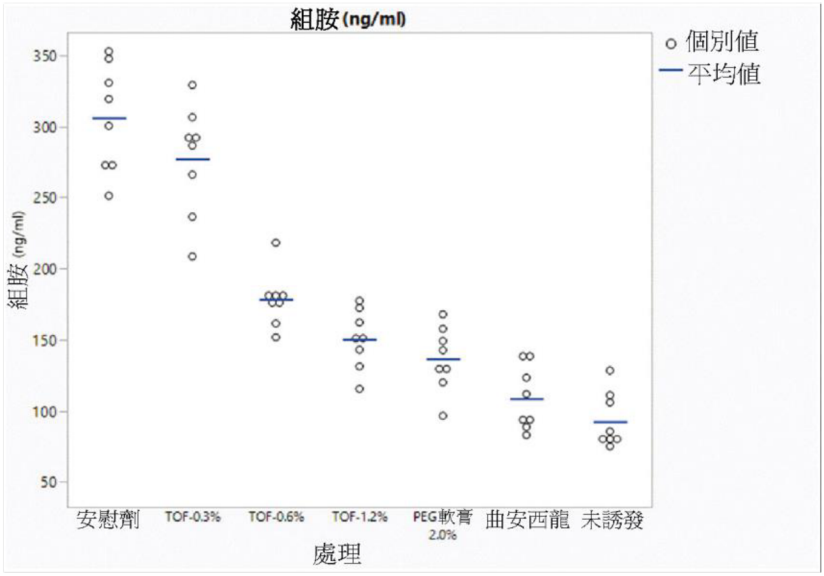
【圖 6D】

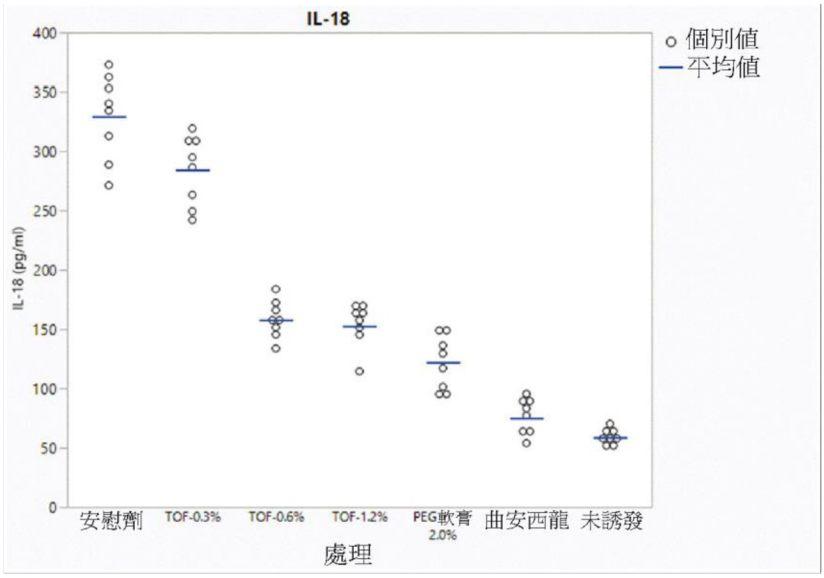

IgE
個別值
平均值
IgE (μg/ml)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
安慰劑
TOF-0.3%
TOF-0.6%
TOF-1.2%
PEG軟膏 2.0%
曲安西龍
未誘發
處理

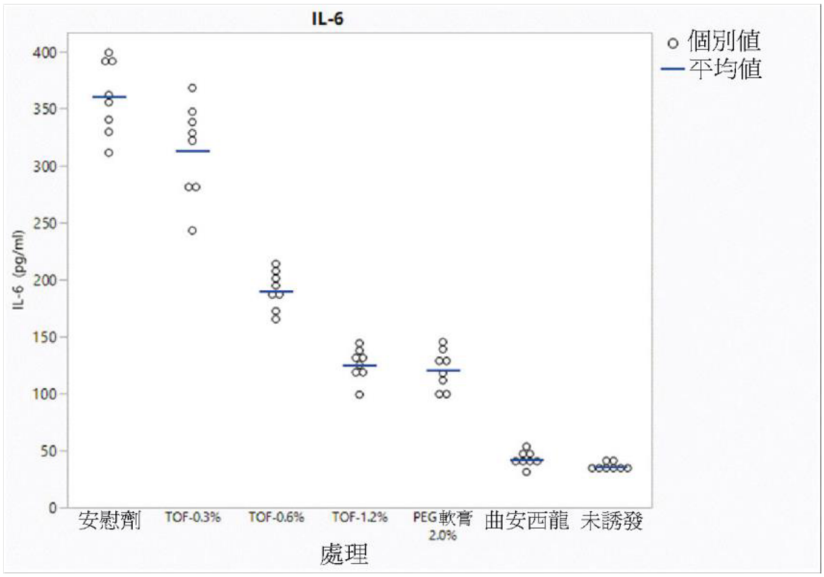

IL-1β
個別值
平均值
IL-1β (pg/ml)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
安慰劑
TOF-0.3%
TOF-0.6%
TOF-1.2%
PEG軟膏 2.0%
曲安西龍
未誘發
處理


TNF-α
個別值
平均值
TNF-α (pg/ml)
0
10
20
30
40
50
安慰劑
TOF-0.3%
TOF-0.6%
TOF-1.2%
PEG軟膏 2.0%
曲安西龍
未誘發
處理

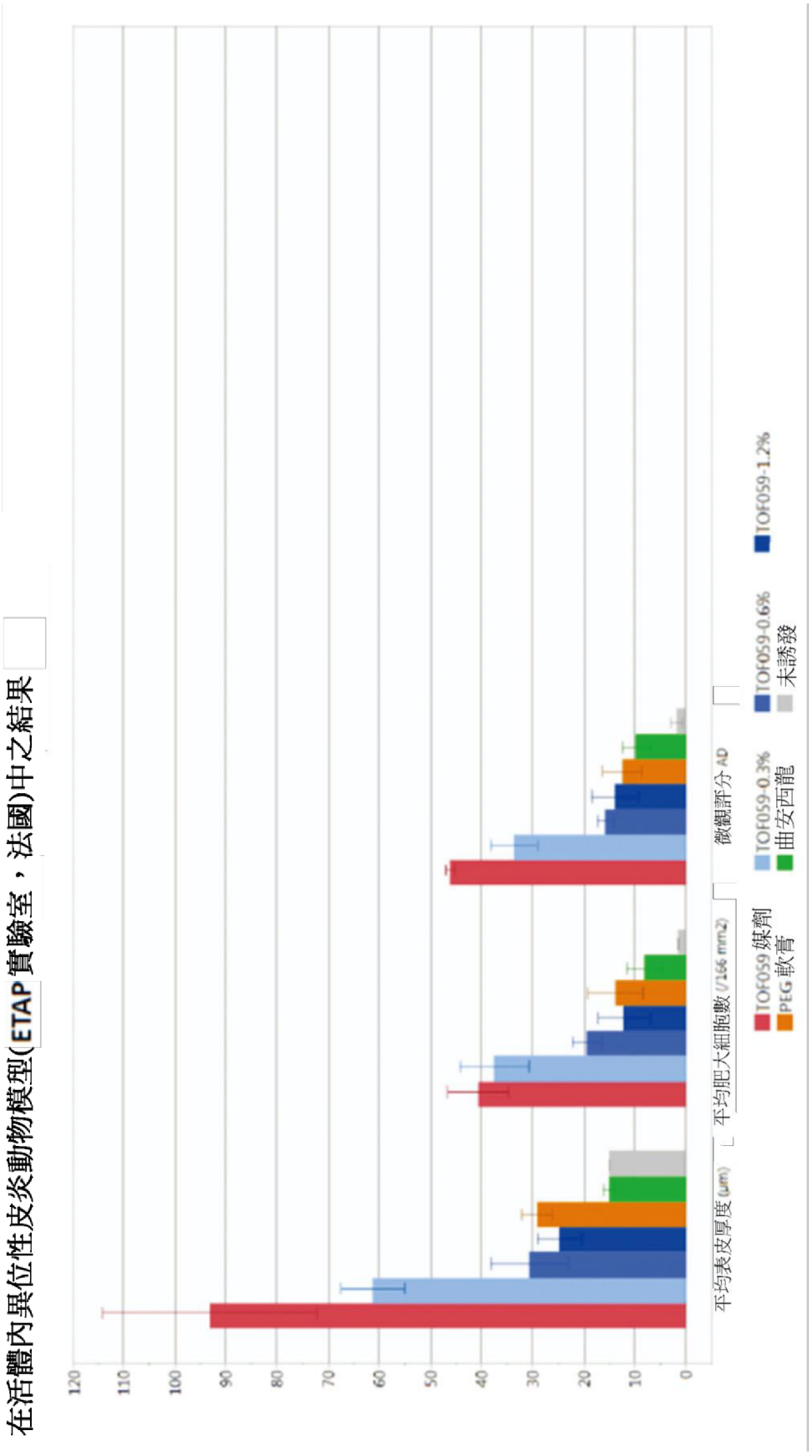
【圖 6E】


組胺(ng/ml)
個別值
平均值
組胺 (ng/ml)
350
300
250
200
150
100
50
安慰劑
TOF-0.3%
TOF-0.6%
TOF-1.2%
PEG軟膏 2.0%
曲安西龍
未誘發
處理

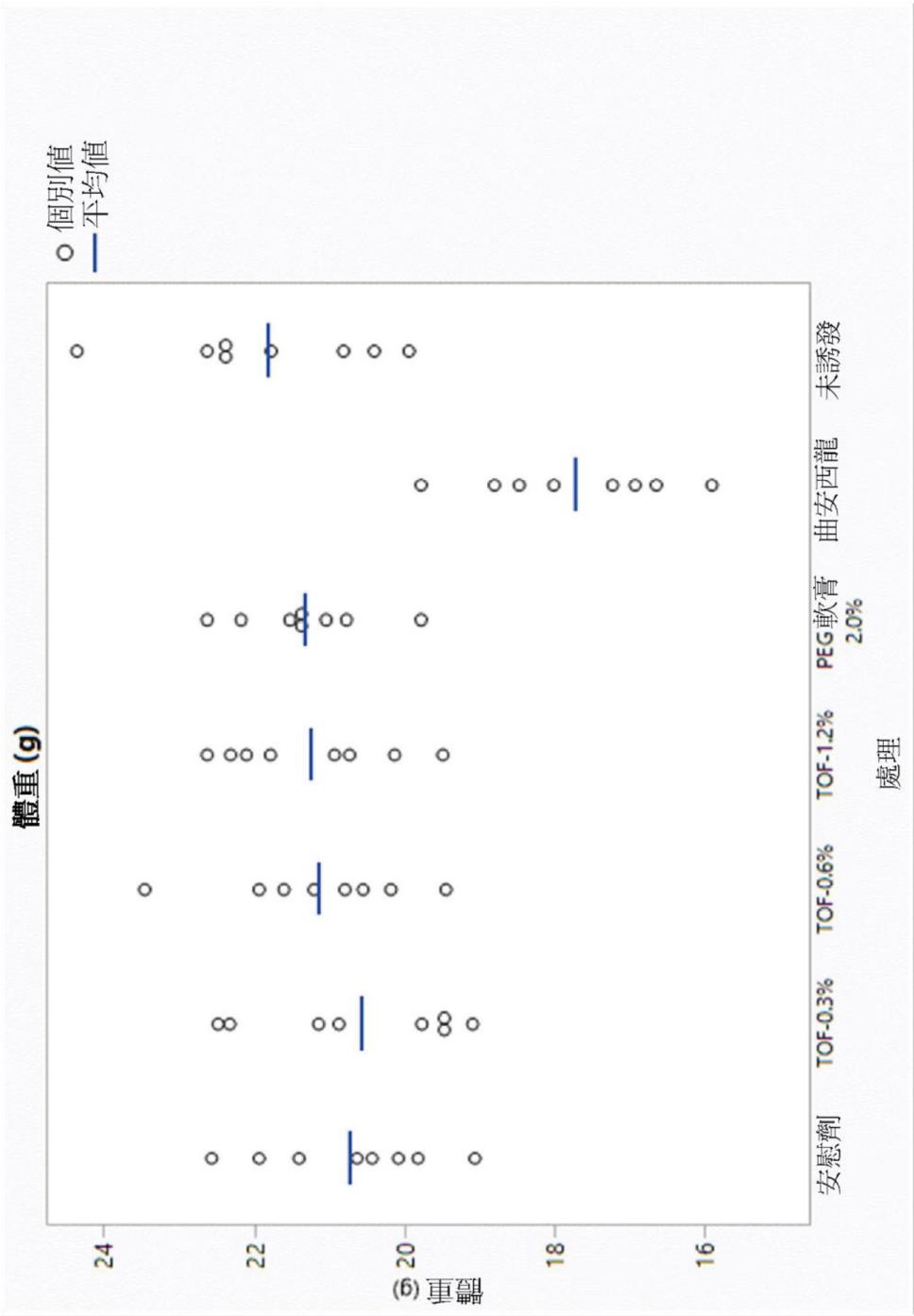

IL-18
個別值
平均值
IL-18 (pg/ml)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
安慰劑
TOF-0.3%
TOF-0.6%
TOF-1.2%
PEG軟膏 2.0%
曲安西龍
未誘發
處理


IL-6
個別值
平均值
IL-6 (pg/ml)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
安慰劑
TOF-0.3%
TOF-0.6%
TOF-1.2%
PEG軟膏 2.0%
曲安西龍
未誘發
處理

【圖 6F】


在活體內異位性皮炎動物模型(ETAP實驗室，法國)中之結果
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
平均表皮厚度 (μm)
平均肥大細胞數 /166 mm2)
微觀評分 AD
TOF059 媒劑
PEG 軟膏
TOF059-0.3%
曲安西龍
TOF059-0.6%
未誘發
TOF059-1.2%

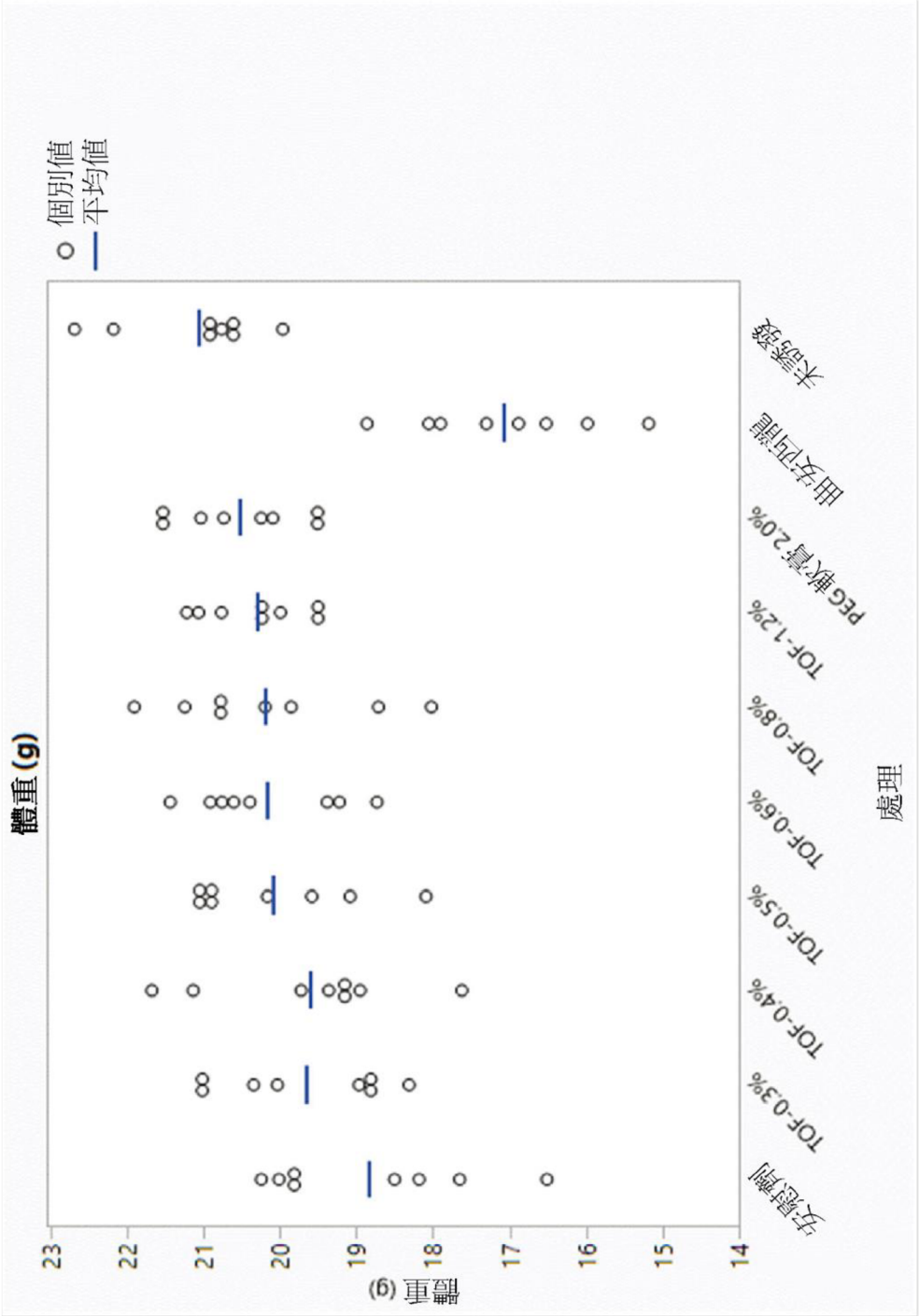
【圖 6G】


個別值
平均值
體重 (g)
24
22
20
18
16
體重 (g)
安慰劑
TOF-0.3%
TOF-0.6%
TOF-1.2%
PEG軟膏 2.0%
曲安西龍
未誘發
處理

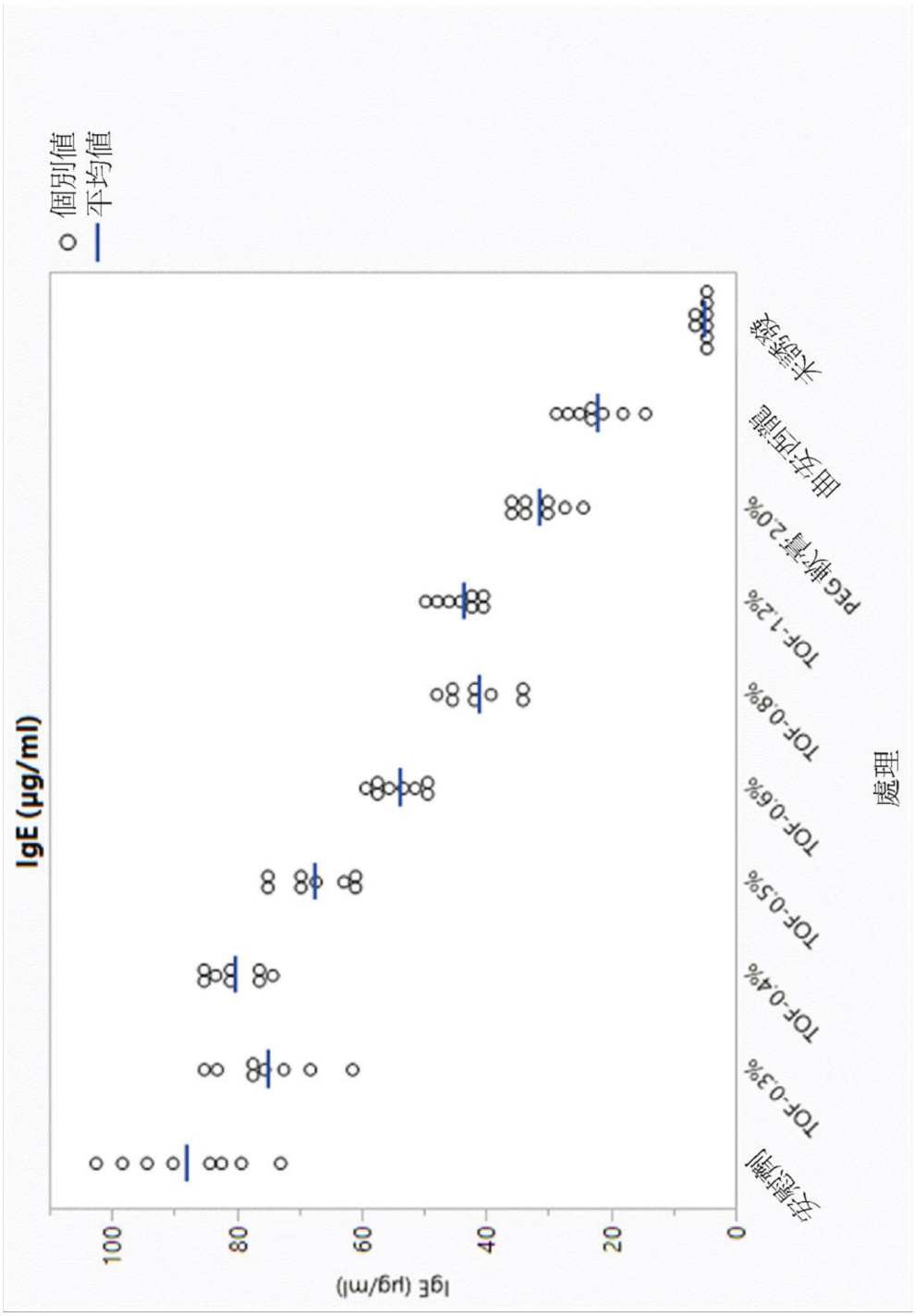
【圖 6H】


異位性皮炎指數
個別值
平均值
異位性皮炎指數
0
2
4
6
8
10
12
處理
未感染
世安防護
PEG軟膏2.0%
TOF-1.2%
TOF-0.8%
TOF-0.6%
TOF-0.5%
TOF-0.4%
TOF-0.3%
空點對

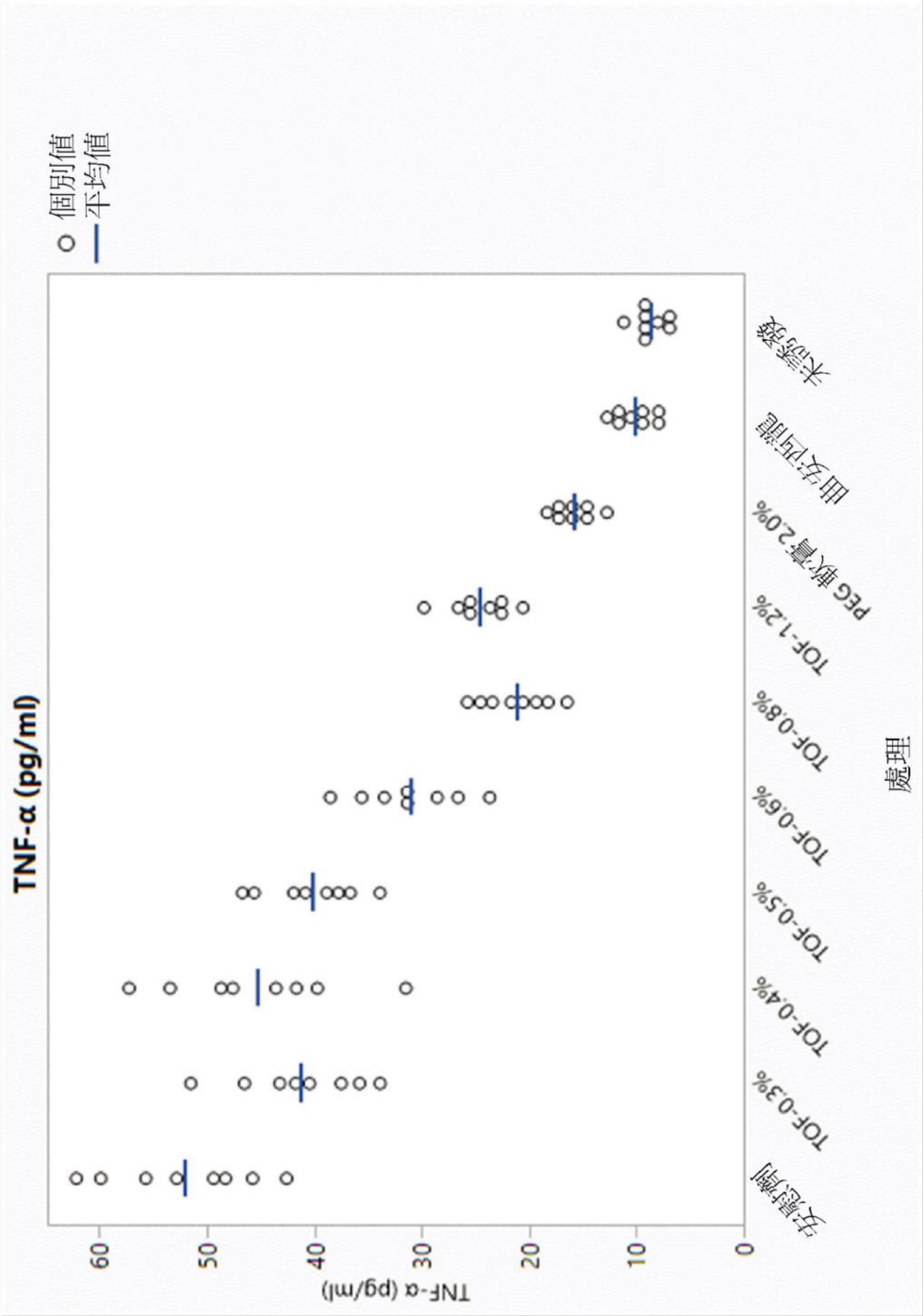
【圖 6I】


個別值
平均值
體重 (g)
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
空白對照
TOF-0.3%
TOF-0.4%
TOF-0.5%
TOF-0.6%
TOF-0.8%
TOF-1.2%
PEG-氧化膦2.0%
甲基丙烯醯
未鹼發
處理

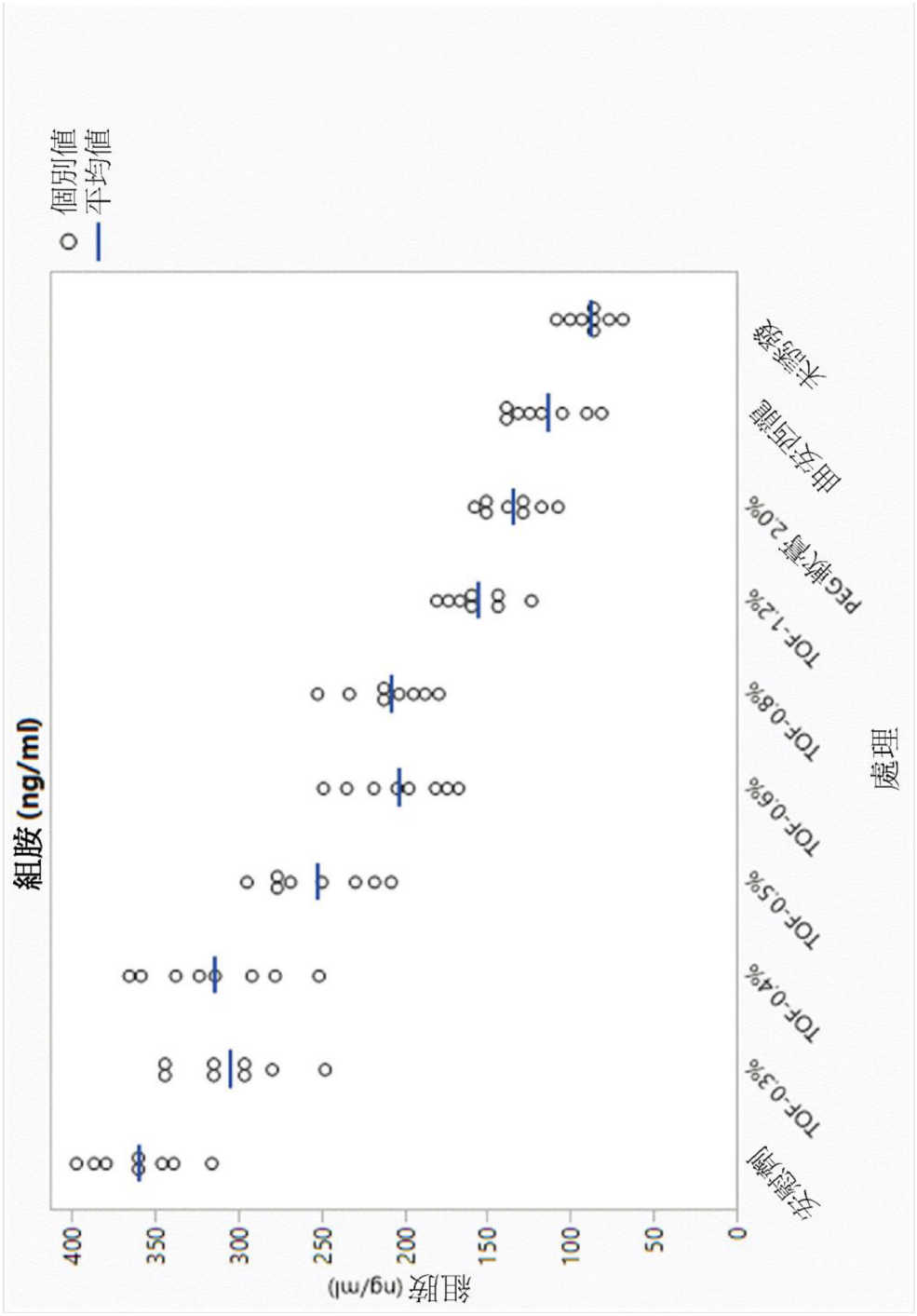
【圖 6J】


個別值
平均值
IgE (μg/ml)
IgE (μg/ml)
0
20
40
60
80
100
安慰劑
TOF-0.3%
TOF-0.4%
TOF-0.5%
TOF-0.6%
TOF-0.8%
TOF-1.2%
PEG軟膏2.0%
曲安西龍
未感染
處理

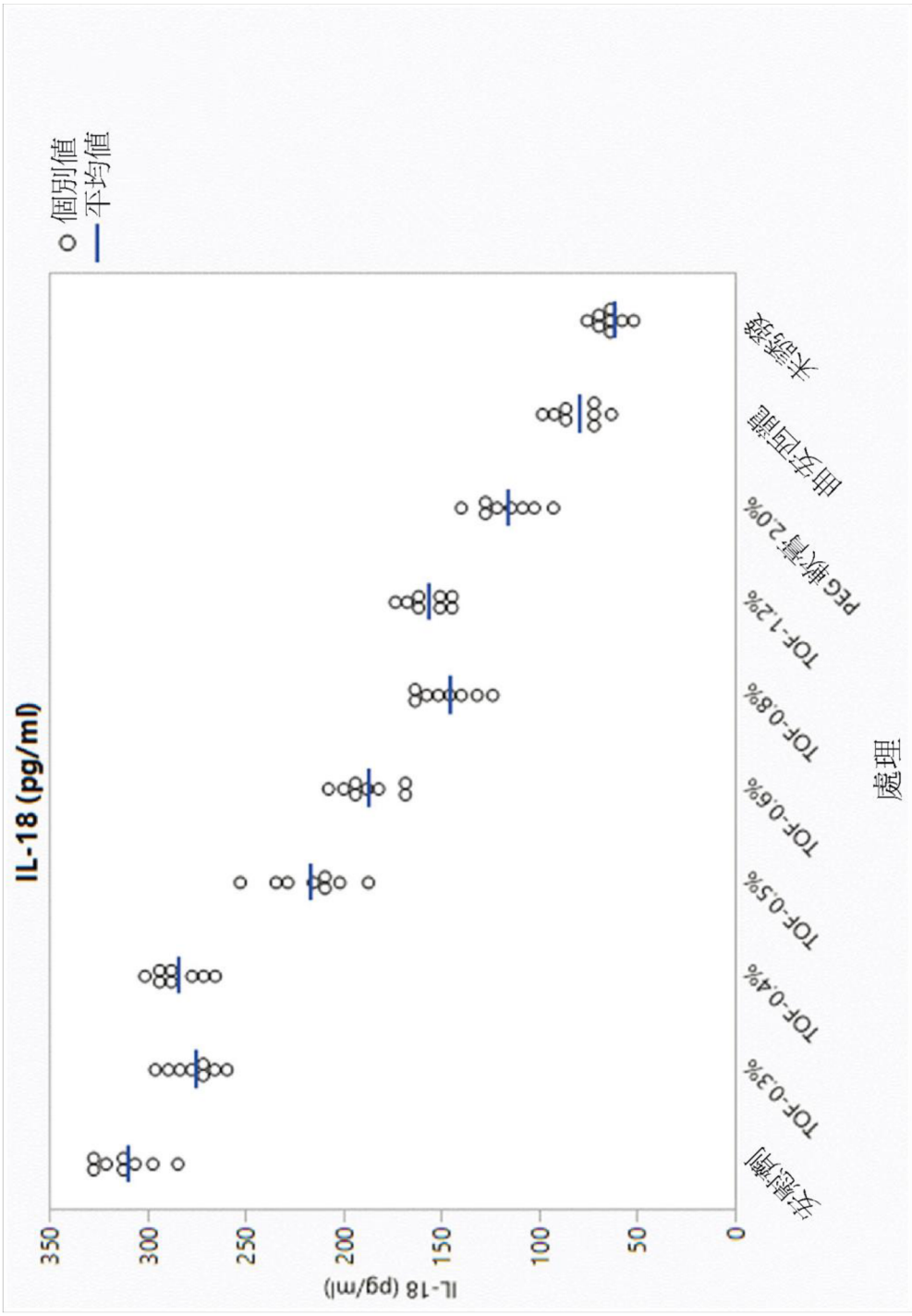
【圖 6K】


個別值
平均值
TNF-α (pg/ml)
0
10
20
30
40
50
60
TNF-α (pg/ml)
未誘發
曲安西龍
PEG 軟膏 2.0%
TOF-1.2%
TOF-0.8%
TOF-0.6%
TOF-0.5%
TOF-0.4%
TOF-0.3%
安慰劑
處理

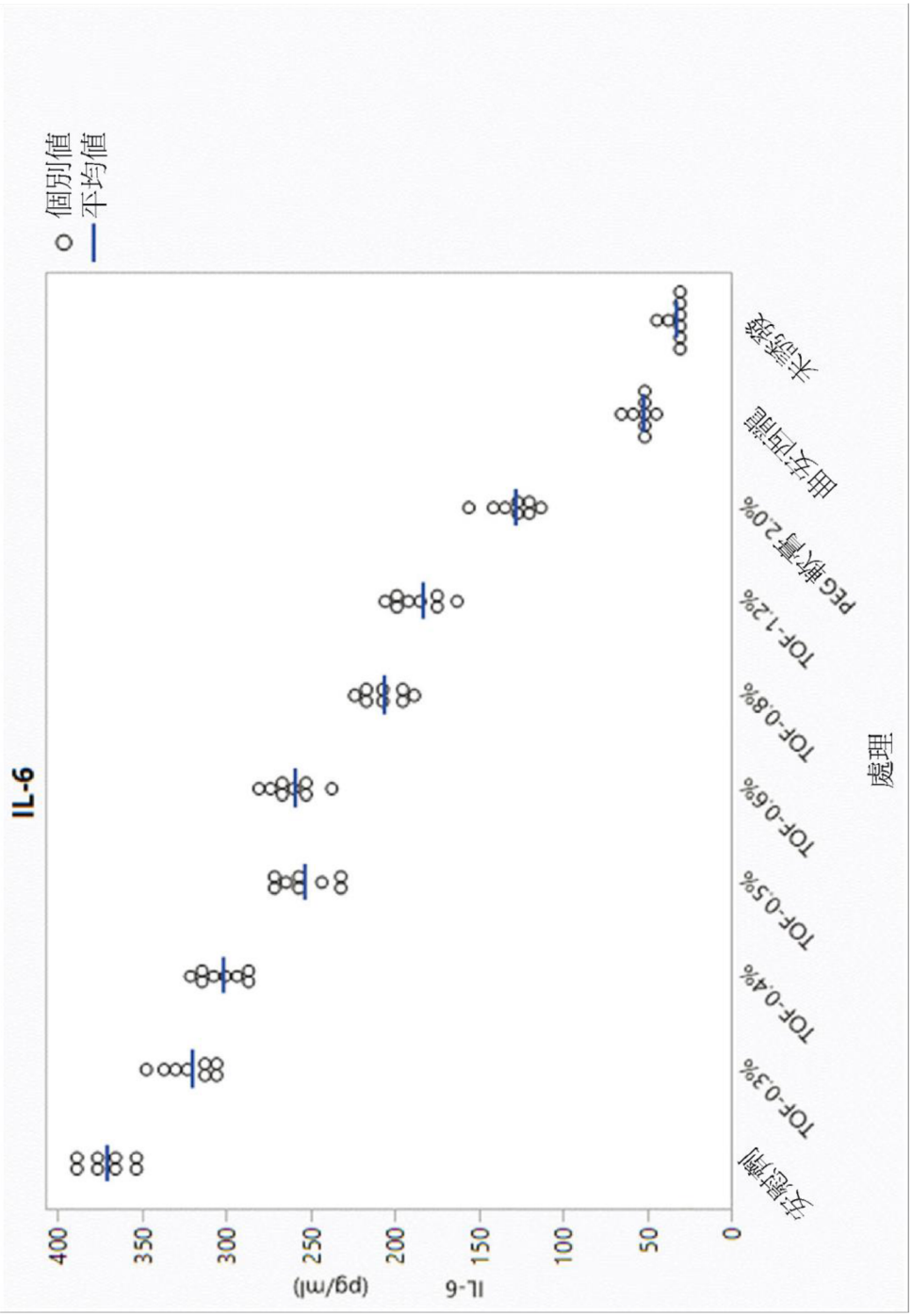
【圖 6L】


個別值
平均值
組胺 (ng/ml)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
組胺 (ng/ml)
安慰劑
TOF-0.3%
TOF-0.4%
TOF-0.5%
TOF-0.6%
TOF-0.8%
TOF-1.2%
PEG軟膏2.0%
由安胎護
未診發
處理

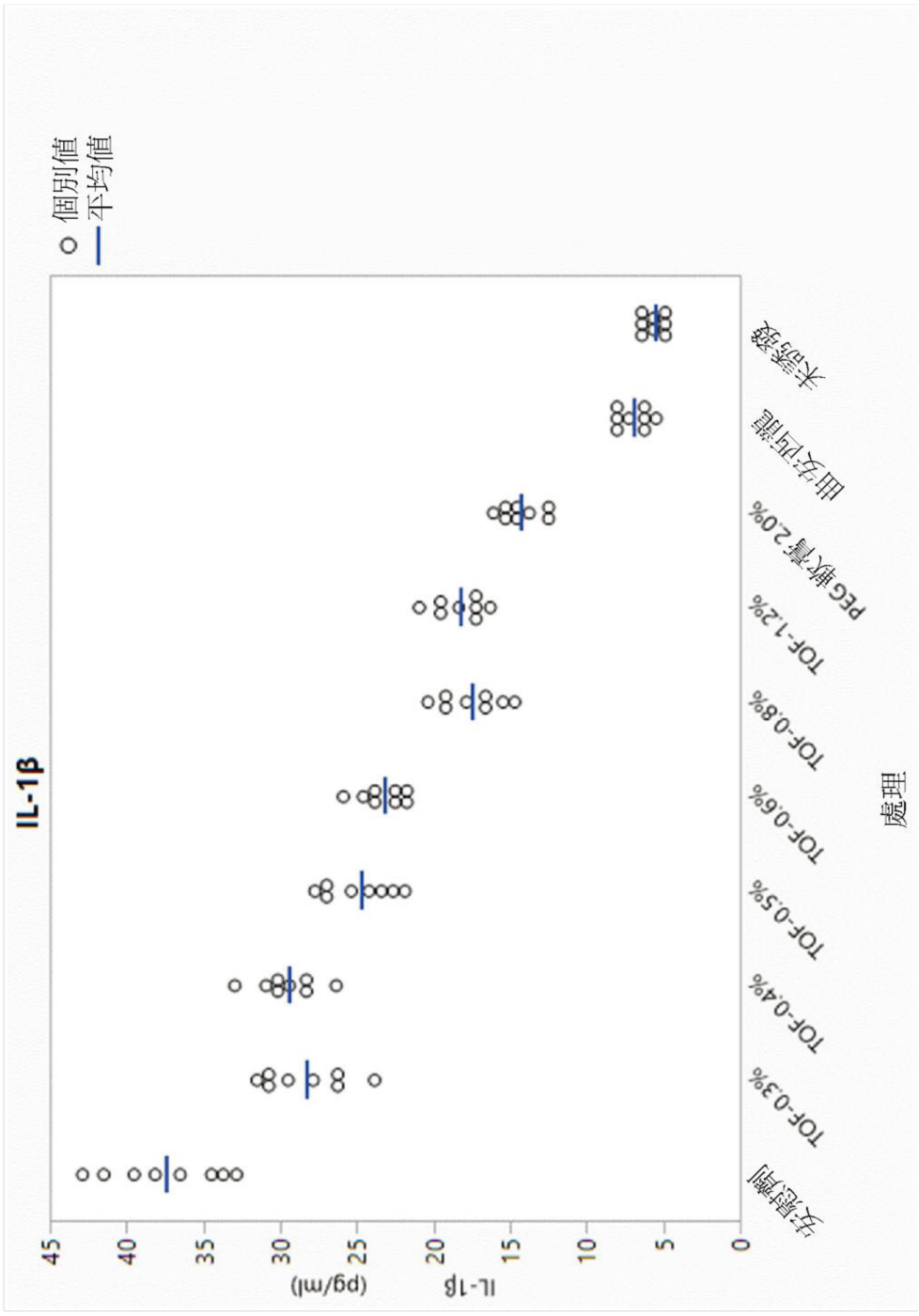
【圖 6M】


個別值
平均值
IL-18 (pg/ml)
350
300
250
200
150
100
50
0
IL-18 (pg/ml)
安慰劑
TOF-0.3%
TOF-0.4%
TOF-0.5%
TOF-0.6%
TOF-0.8%
TOF-1.2%
PEG軟膏2.0%
曲安西龍
未診發
處理

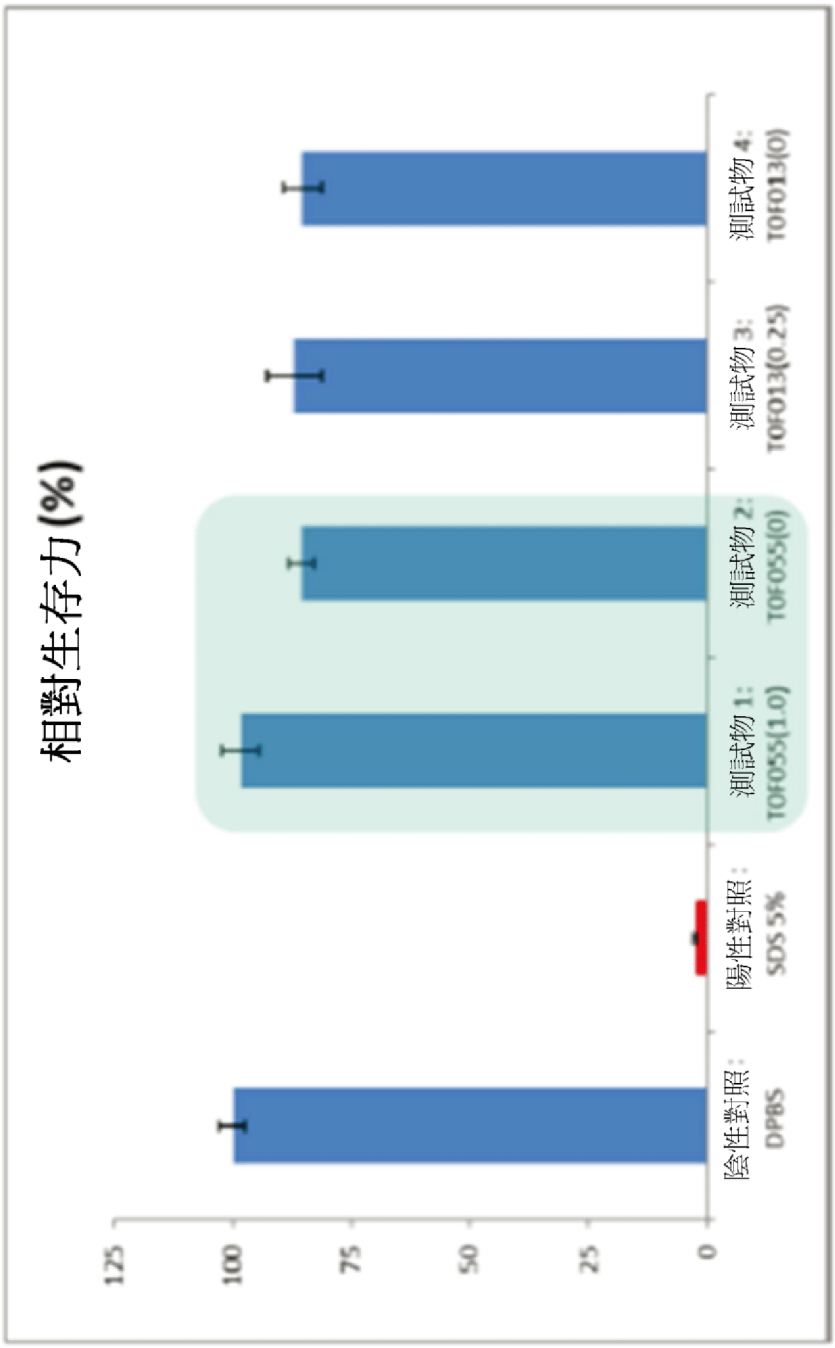
【圖 6N】


個別值
平均值
IL-6
IL-6 (pg/ml)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
安慰劑
TOF-0.3%
TOF-0.4%
TOF-0.5%
TOF-0.6%
TOF-0.8%
TOF-1.2%
PEG軟膏2.0%
曲安奈德
未診療
處理

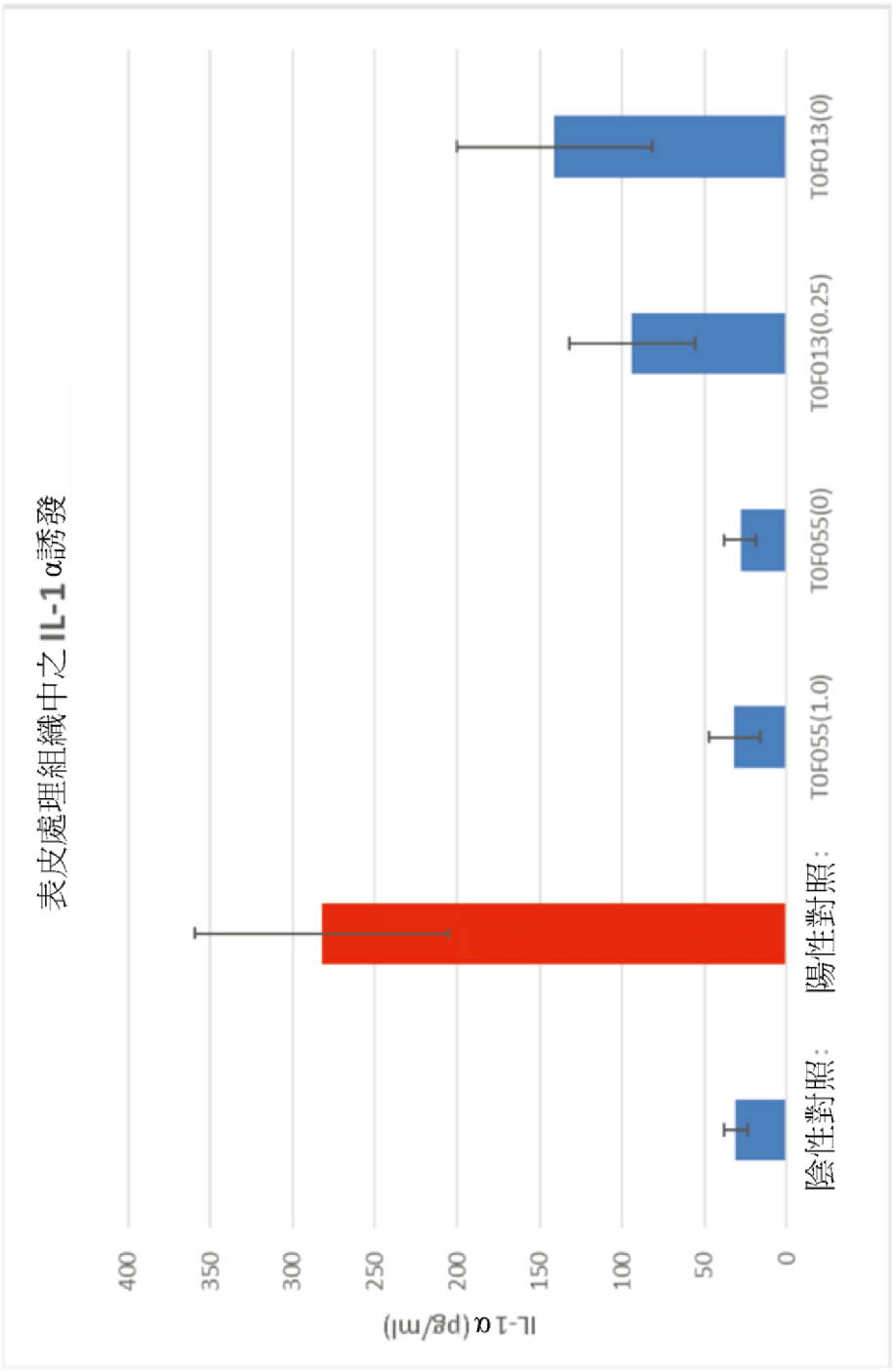
【圖 6O】


個別值
平均值
IL-1β
IL-1β (pg/ml)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
安慰劑
TOF-0.3%
TOF-0.4%
TOF-0.5%
TOF-0.6%
TOF-0.8%
TOF-1.2%
PEG軟膏2.0%
曲安西龍
未診斷
處理

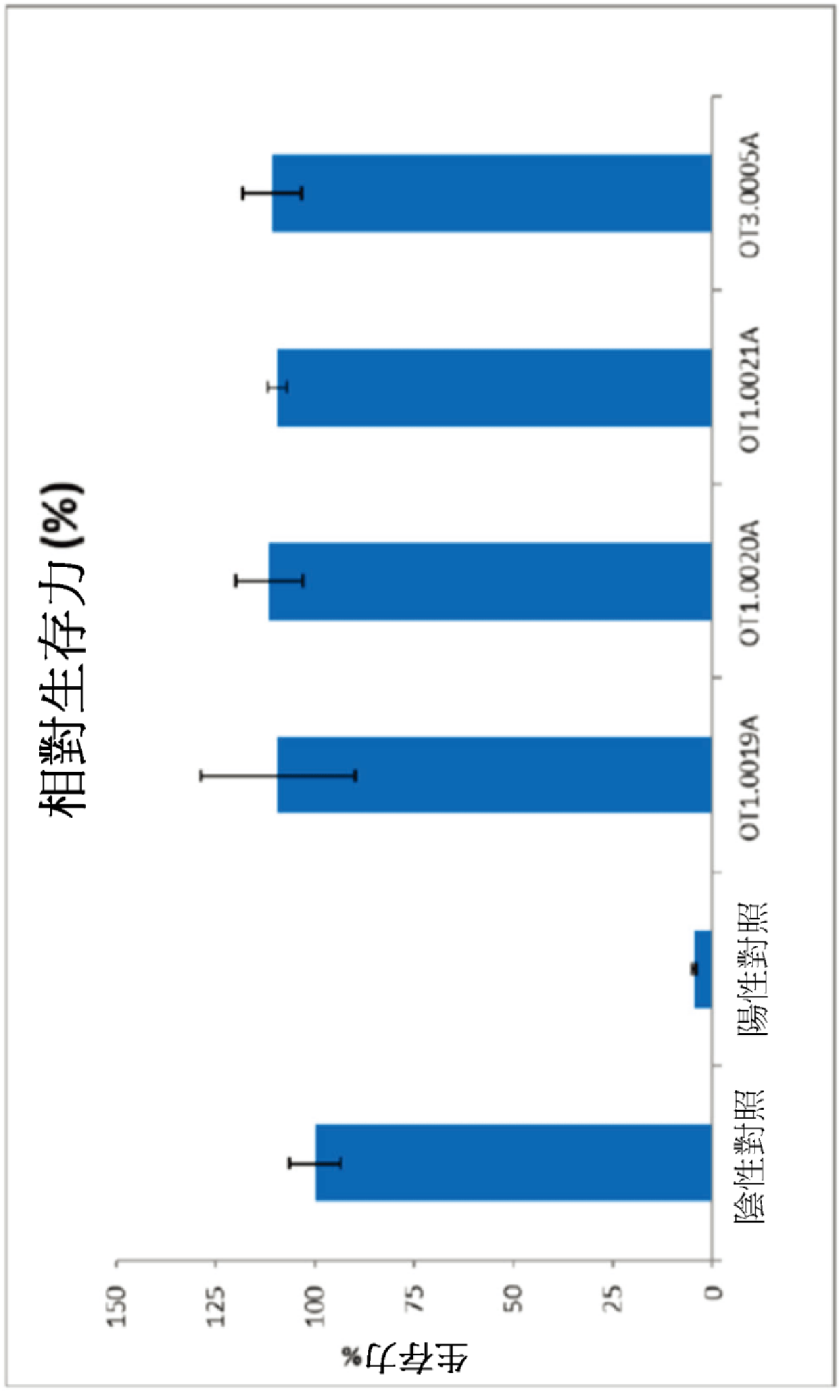
【圖 6P】


相對生存力(%)
125
100
75
50
25
0
陰性對照：
DPBS
陽性對照：
SDS 5%
測試物 1：
TOFO55(1.0)
測試物 2：
TOFO55(0)
測試物 3：
TOFO13(0.25)
測試物 4：
TOFO13(0)

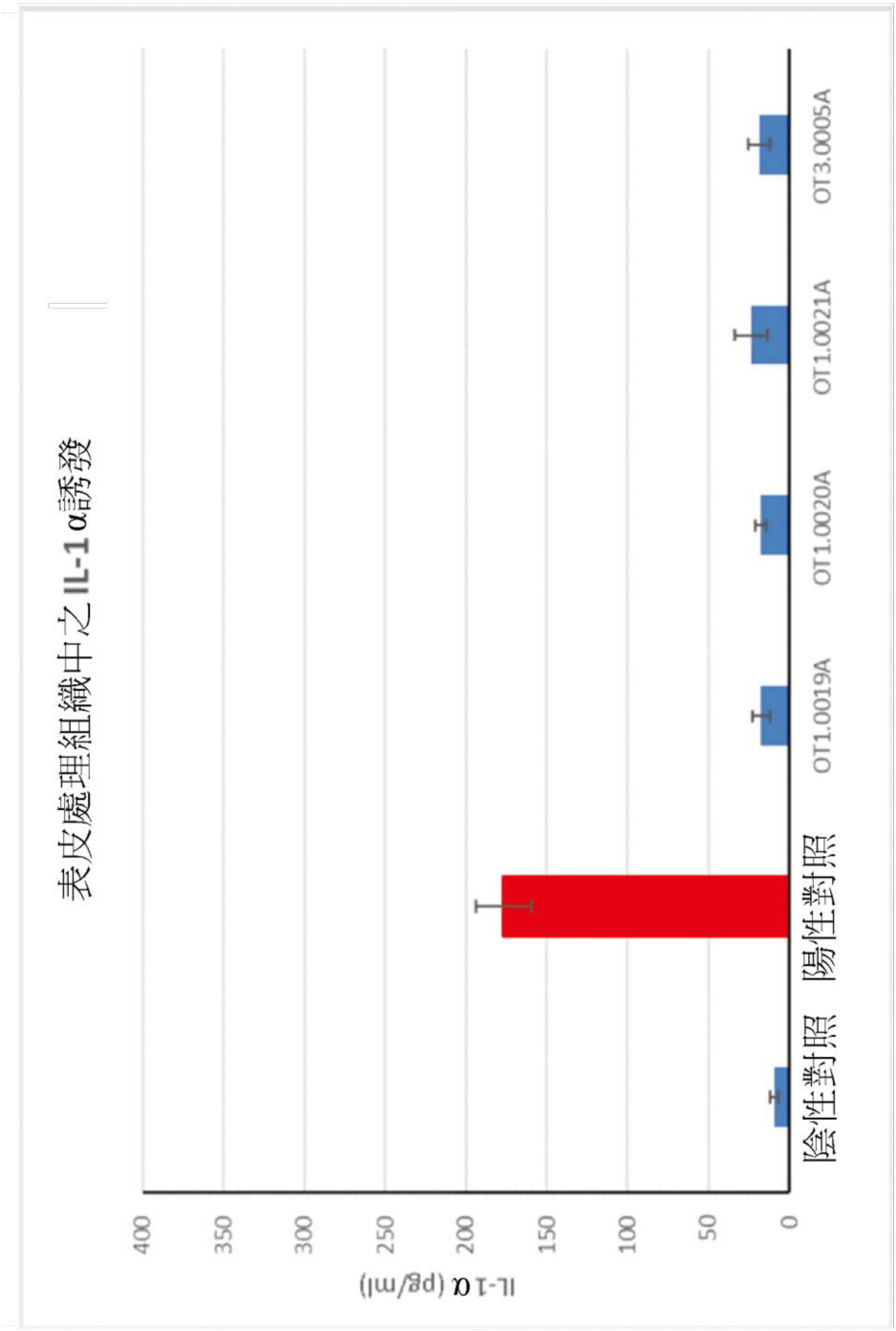
【圖 7A】


表皮處理組織中之 IL-1 α誘發
IL-1α (pg/ml)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
陰性對照：
陽性對照：
TOFO55(1.0)
TOFO55(0)
TOFO13(0.25)
TOFO13(0)

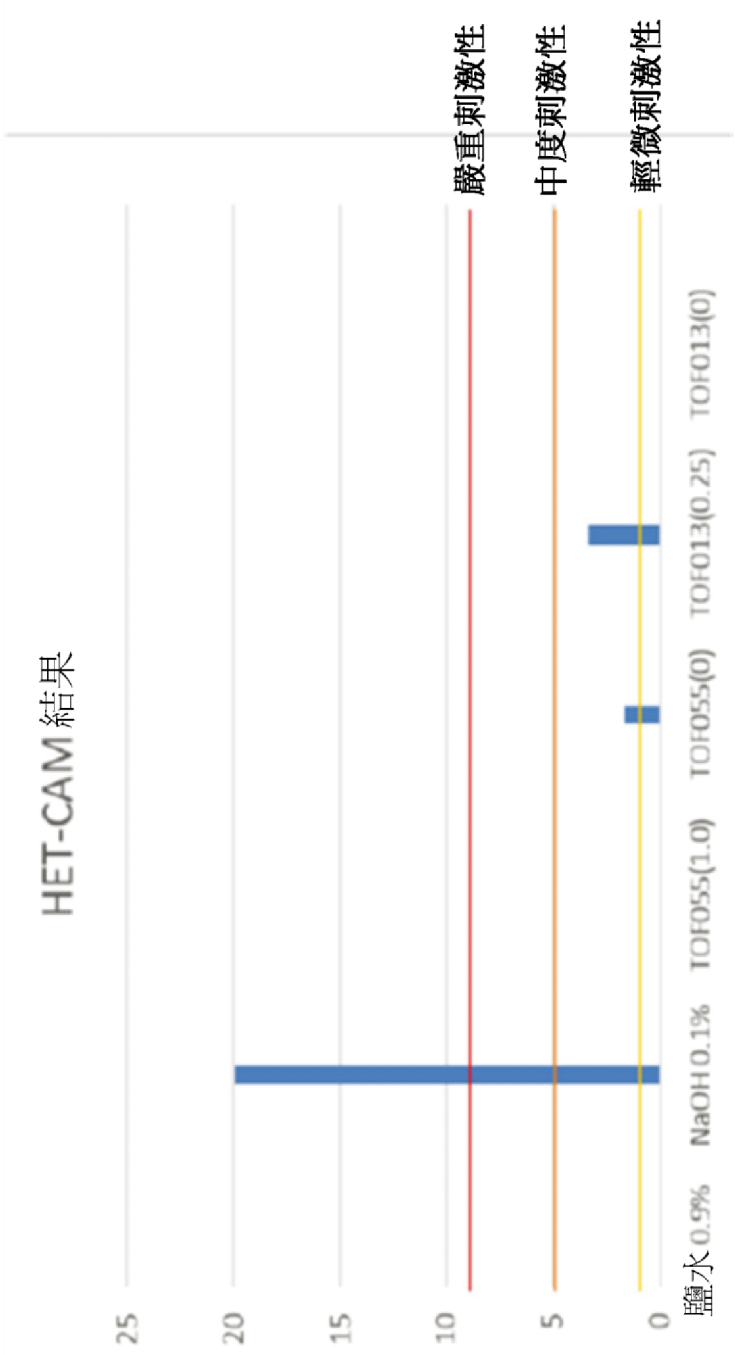
【圖 7B】


相對生存力(%)
生存力%
150
125
100
75
50
25
0
陰性對照
陽性對照
OT1.0019A
OT1.0020A
OT1.0021A
OT3.0005A

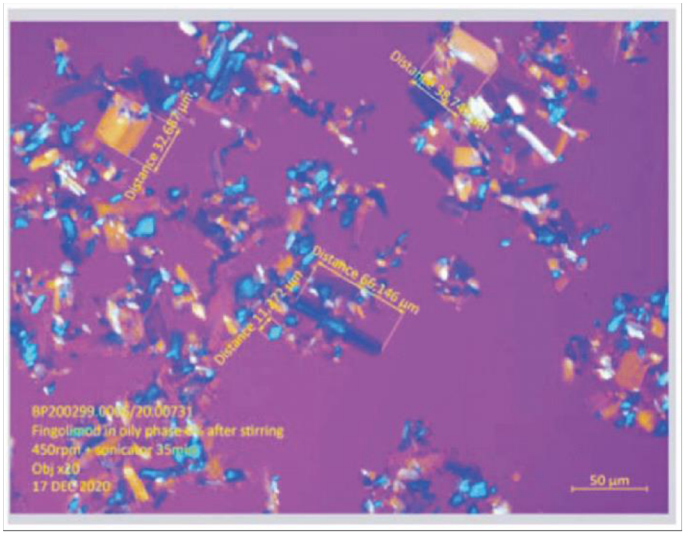
【圖 8A】


表皮處理組織中之 IL-1α誘發
IL-1α (pg/ml)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
陰性對照
陽性對照
OT1.0019A
OT1.0020A
OT1.0021A
OT3.0005A

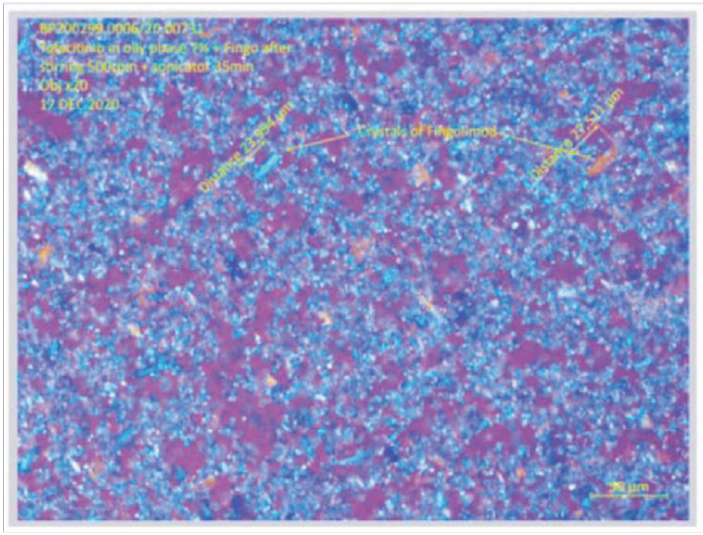
【圖 8B】


嚴重刺激性
中度刺激性
輕微刺激性
HET-CAM 結果
25
20
15
10
5
0
鹽水 0.9%
NaOH 0.1%
TOF055(1.0)
TOF055(0)
TOF013(0.25)
TOF013(0)

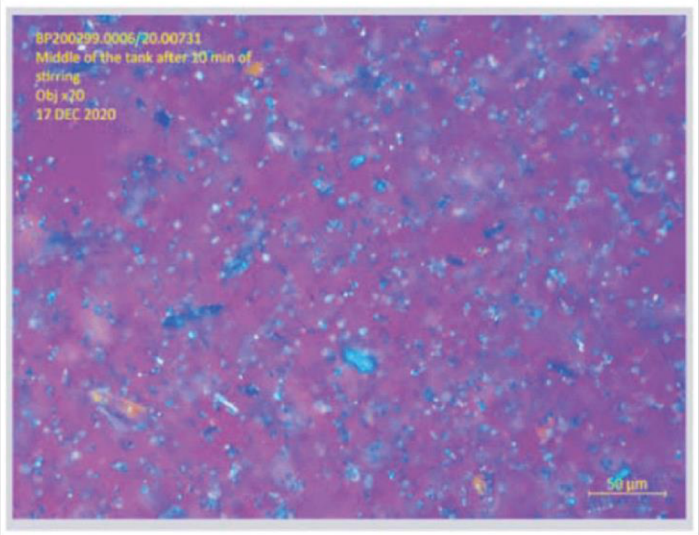
【圖 9】



【圖 10A】



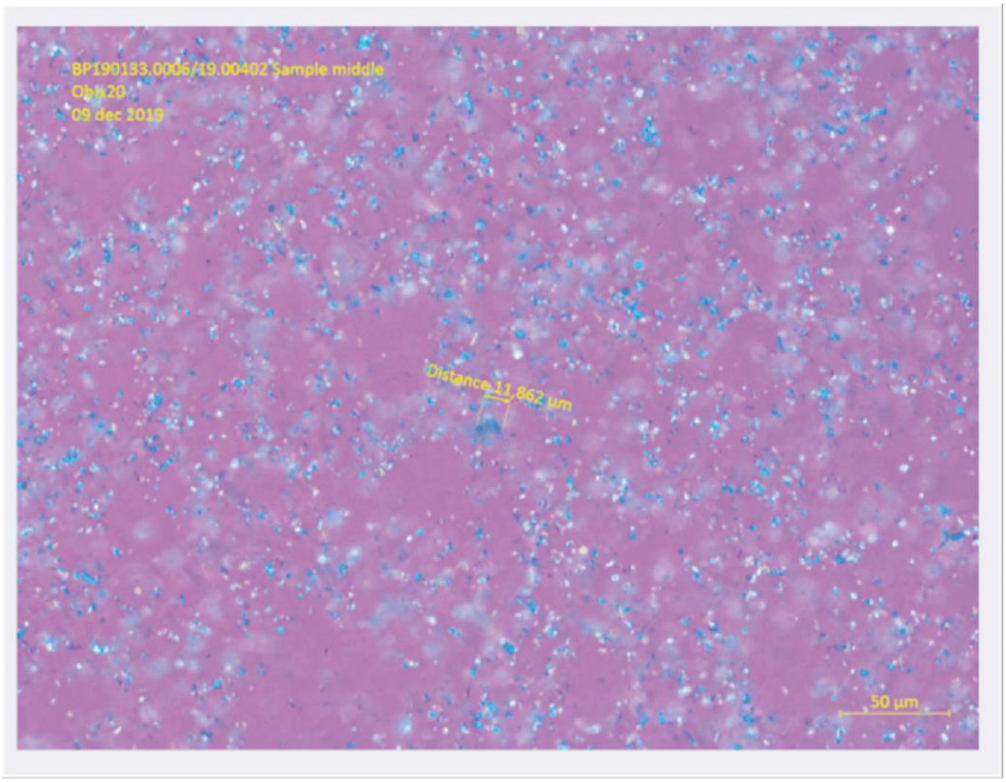
【圖 10B】



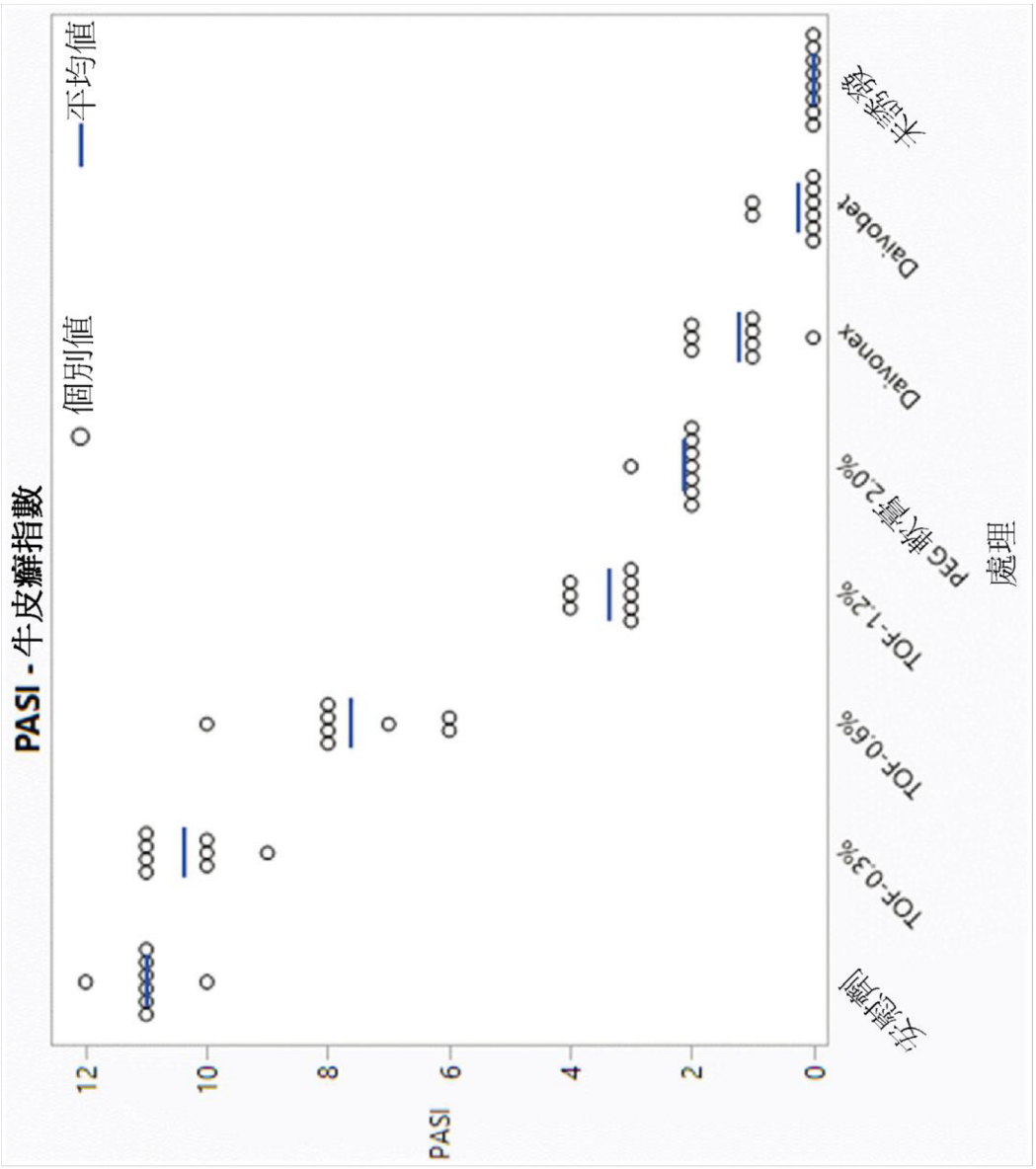
【圖 10C】



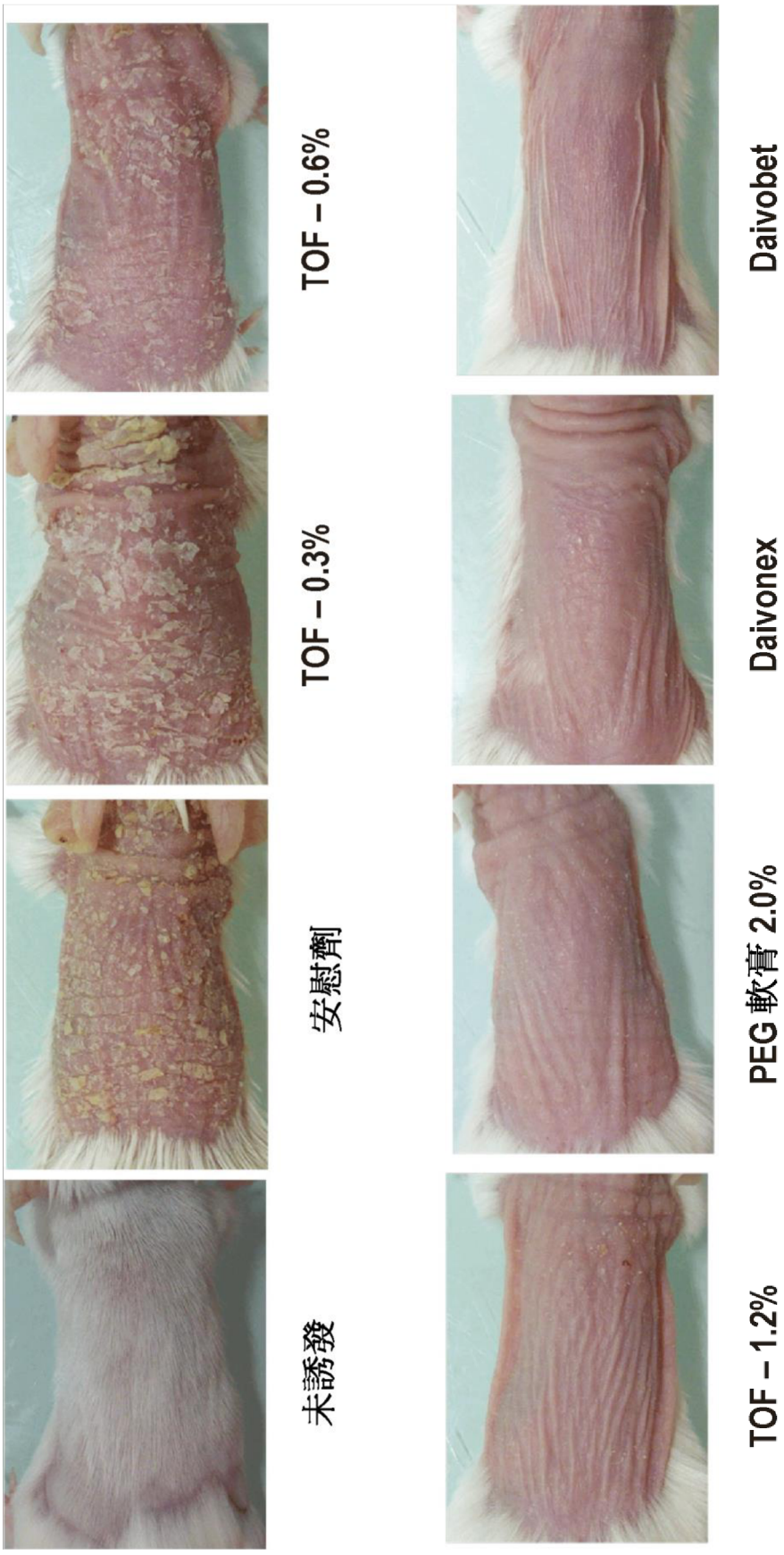
【圖 11】


BP190133.0006/19.00402 Sample middle
Obj20
09 dec 2019
Distance 11,862 µm
50 µm

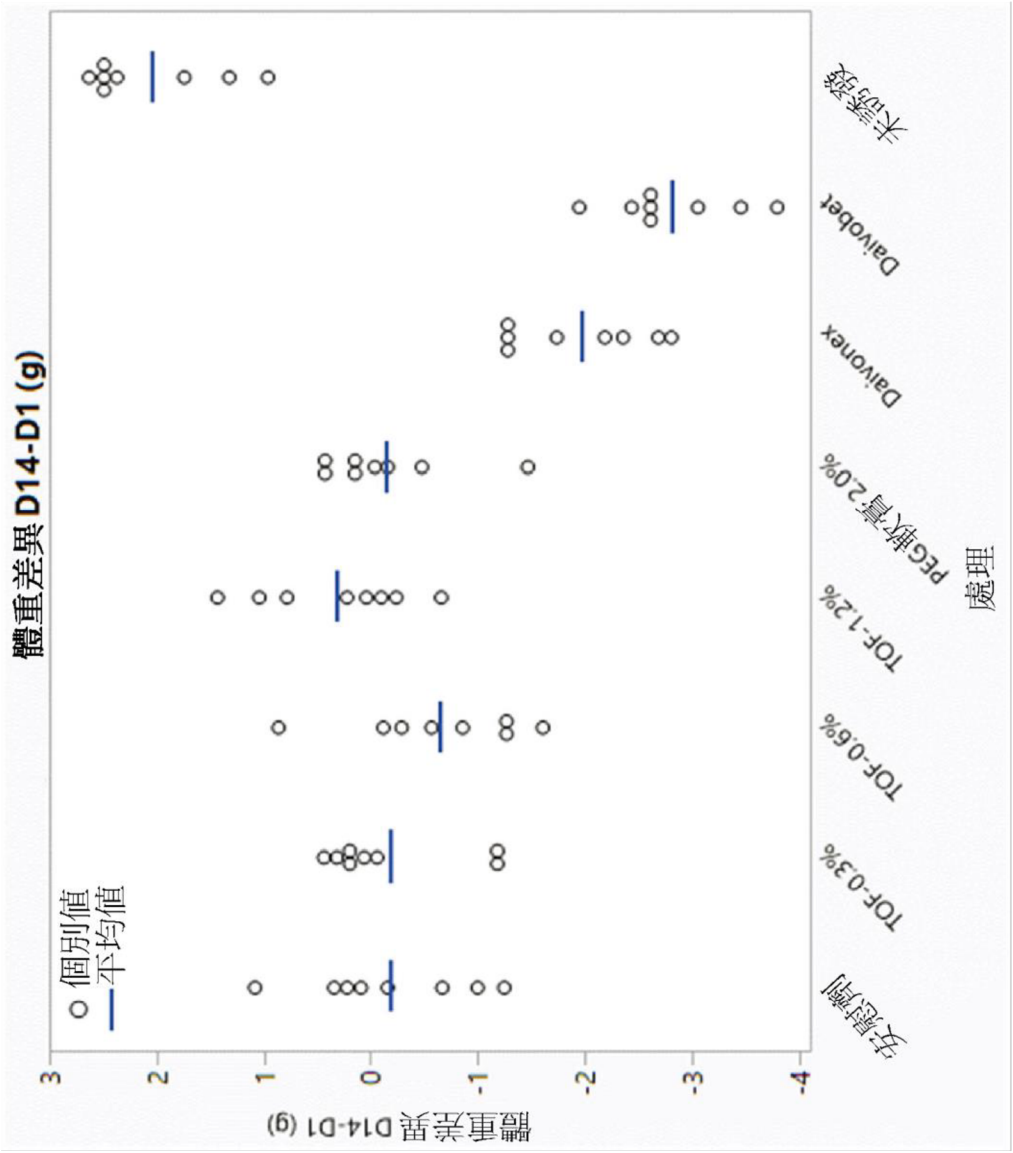
【圖 12】


PASI - 牛皮癬指數
個別值
平均值
PASI
12
10
8
6
4
2
0
安慰劑
TOF-0.3%
TOF-0.6%
TOF-1.2%
PEG軟膏2.0%
Daivonex
Daivobet
未治療
處理

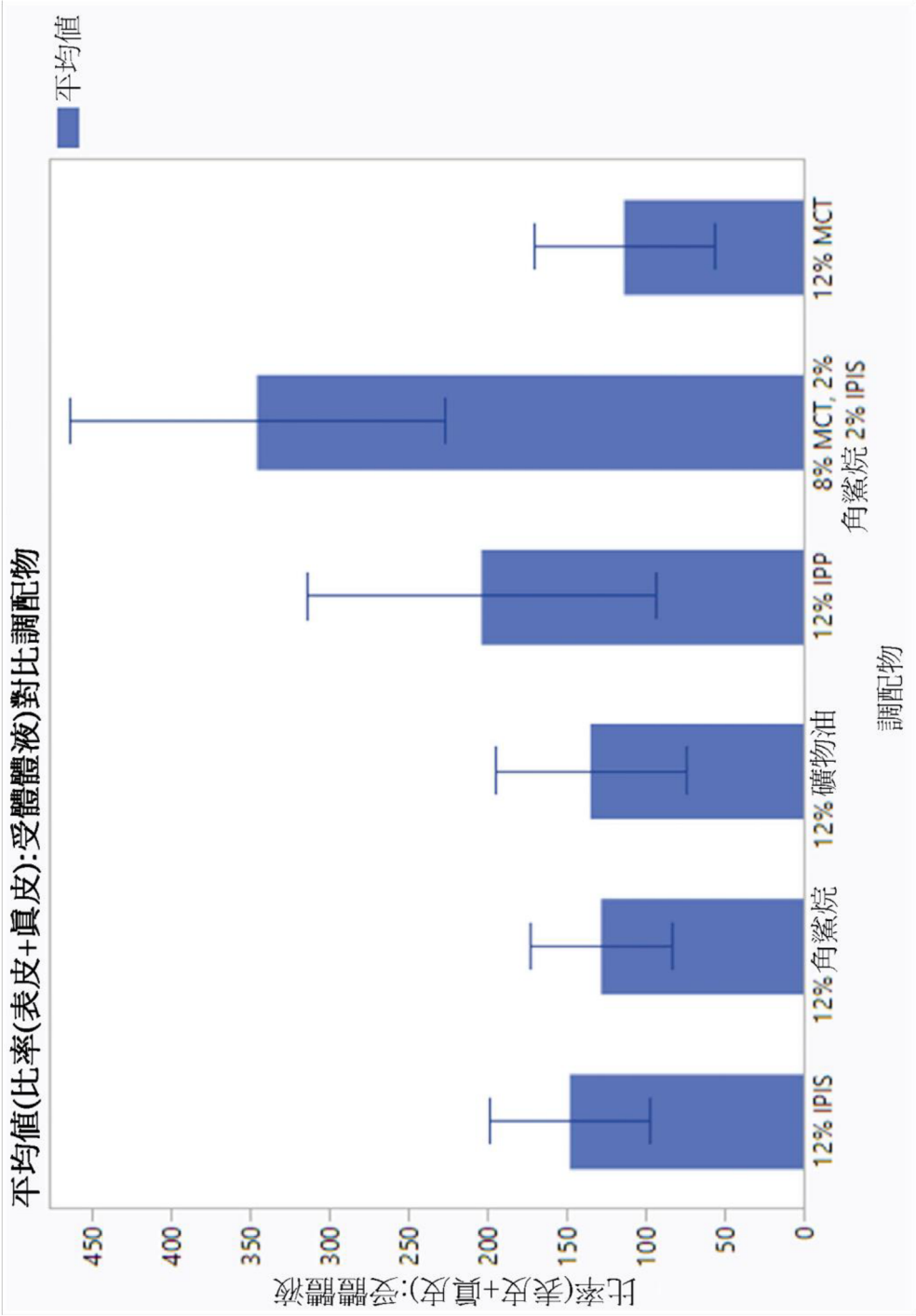
【圖 13A】



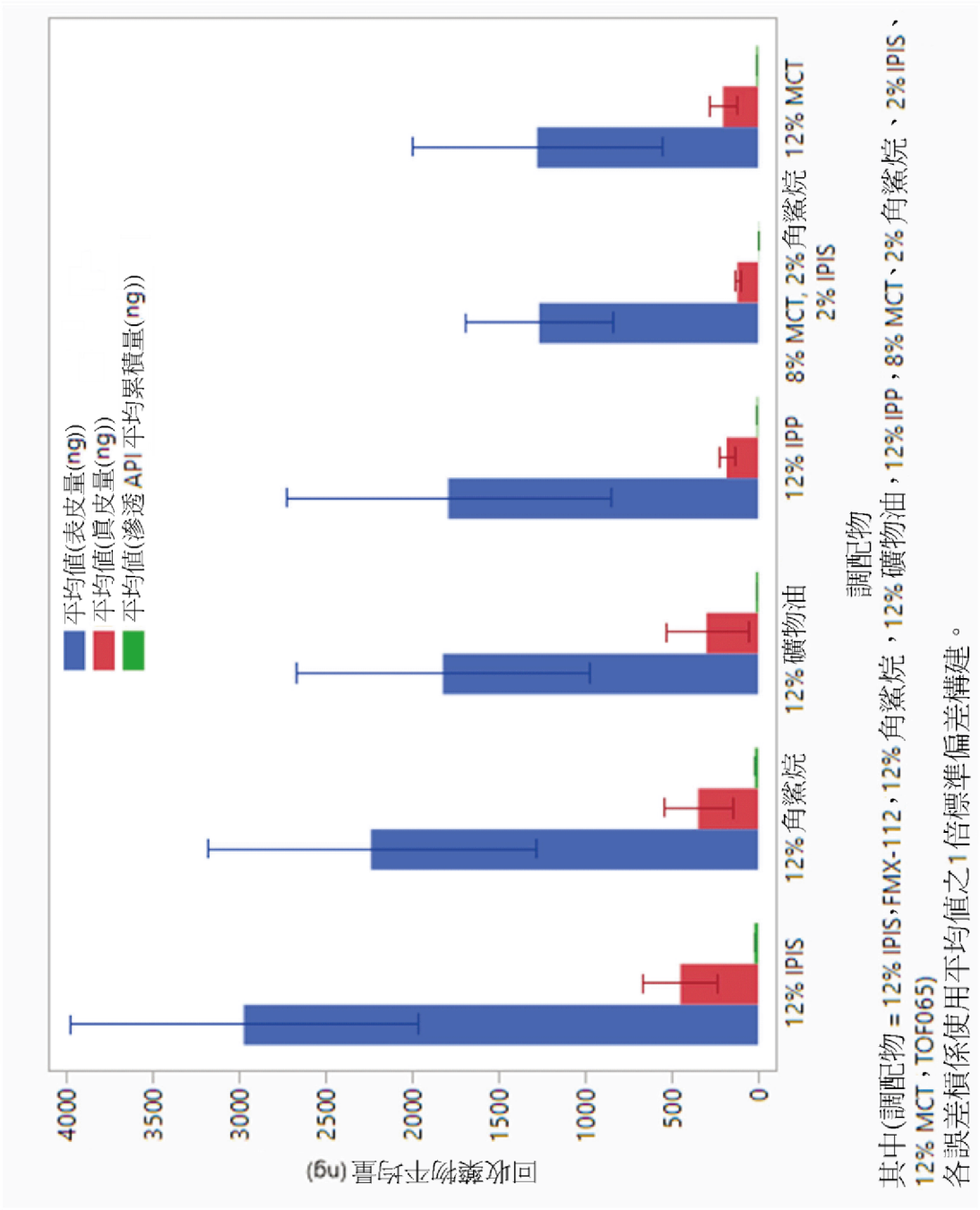
【圖 13B】


體重差異 D14-D1 (g)
3
2
1
0
-1
-2
-3
-4
○ 個別值
— 平均值
安慰劑
TOF-0.3%
TOF-0.6%
TOF-1.2%
PEG軟膏2.0%
Daivonex
Daivobet
未治療
處理

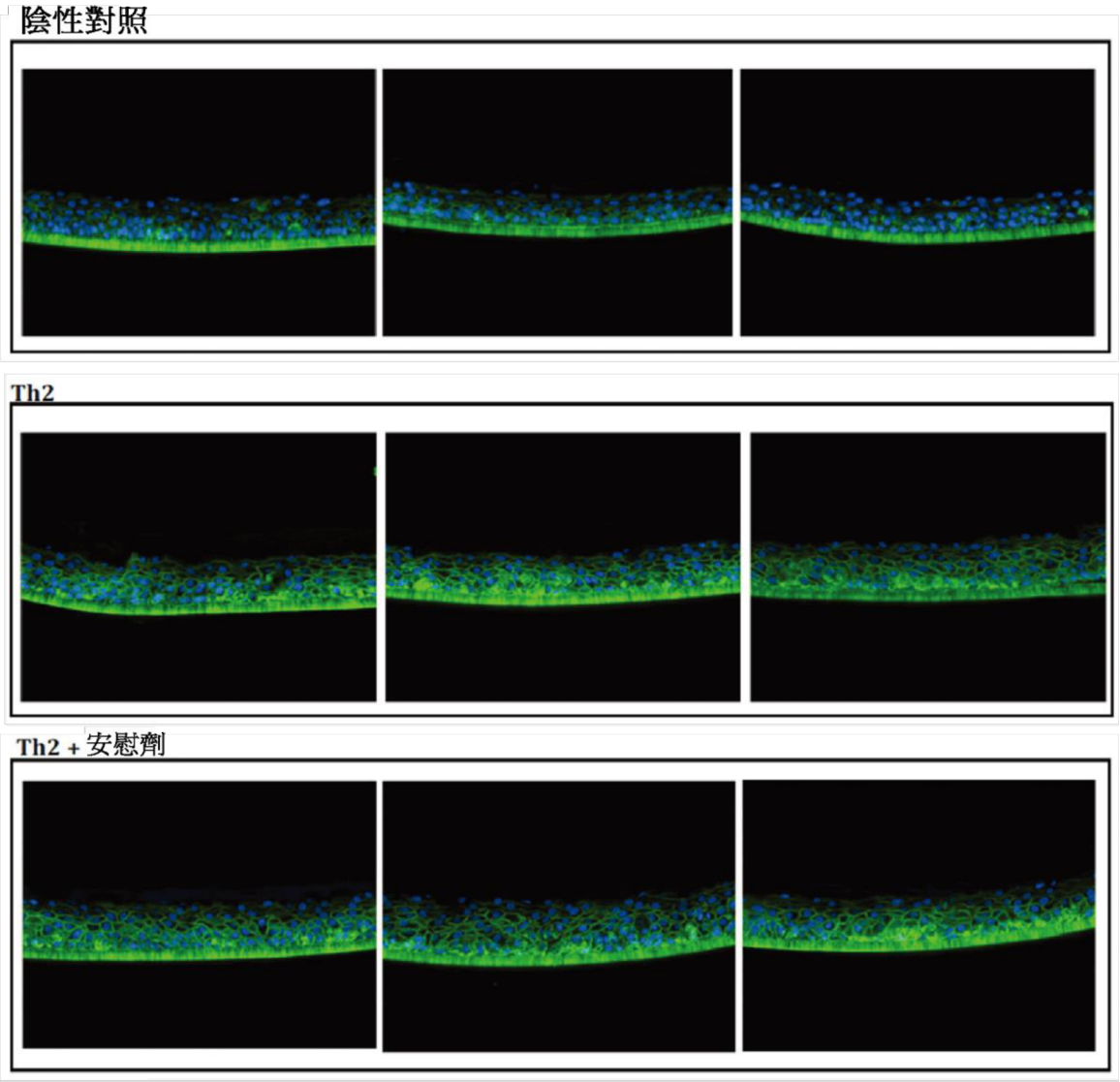
【圖 13C】


平均值
平均值(比率(表皮+眞皮):受體體液)對比調配物
比率(表皮+眞皮):受體體液
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
12% IPIS
12% 角鯊烷
12% 礦物油
12% IPP
8% MCT, 2% 角鯊烷 2% IPIS
12% MCT
調配物

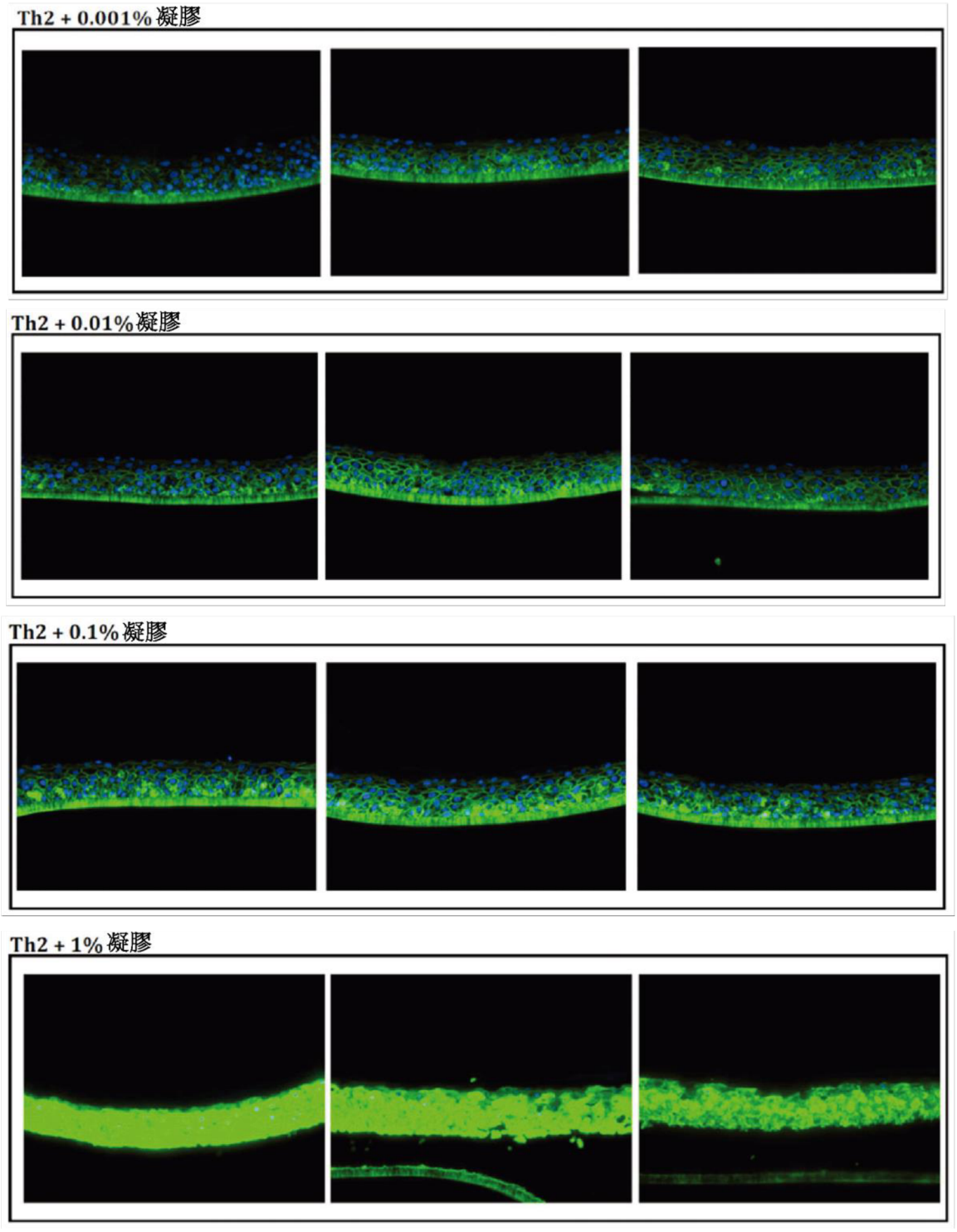
【圖 14A】


平均值(表皮量(ng))
平均值(真皮量(ng))
平均值(滲透 API 平均累積量(ng))
回收藥物平均量 (ng)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
12% IPIS
12% 角鯊烷
12% 礦物油
12% IPP
8% MCT, 2% 角鯊烷 12% MCT
2% IPIS
調配物
其中(調配物 = 12% IPIS、FMX-112，12% 角鯊烷，12% 礦物油，12% IPP，8% MCT、2% 角鯊烷、2% IPIS、12% MCT，TOF065)
各誤差槓係使用平均值之1倍標準偏差構建。

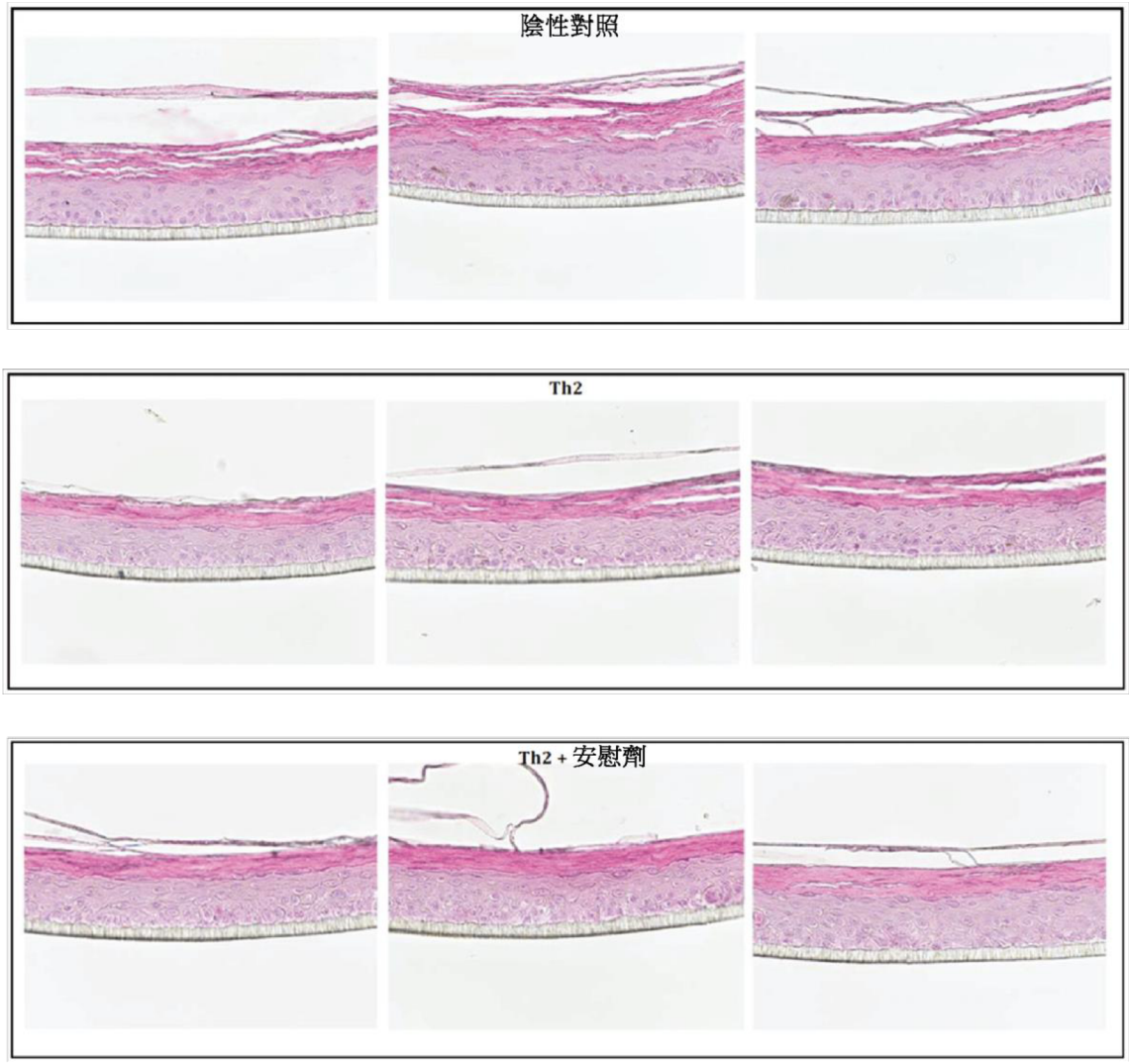
【圖 14B】



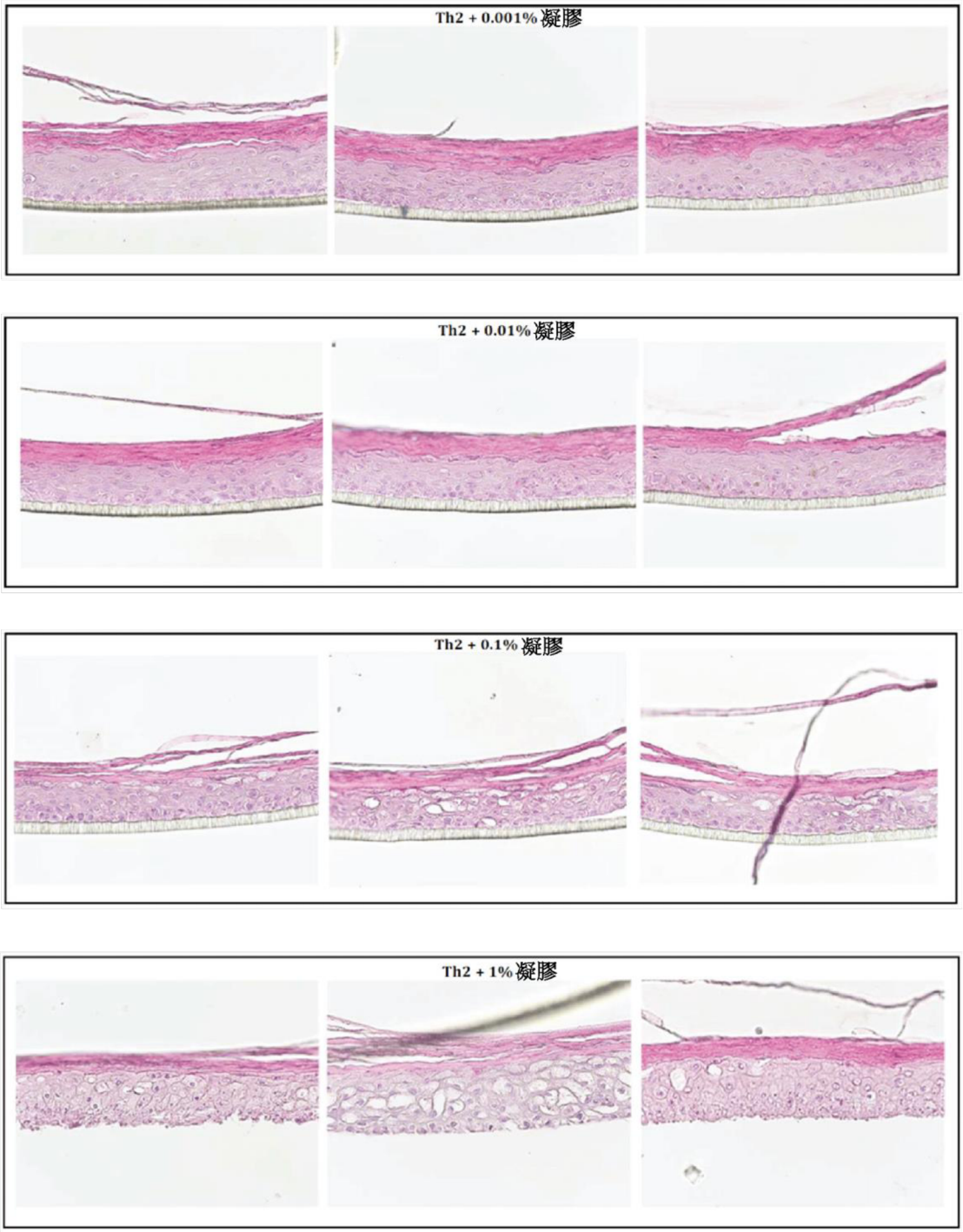
【圖 15A】



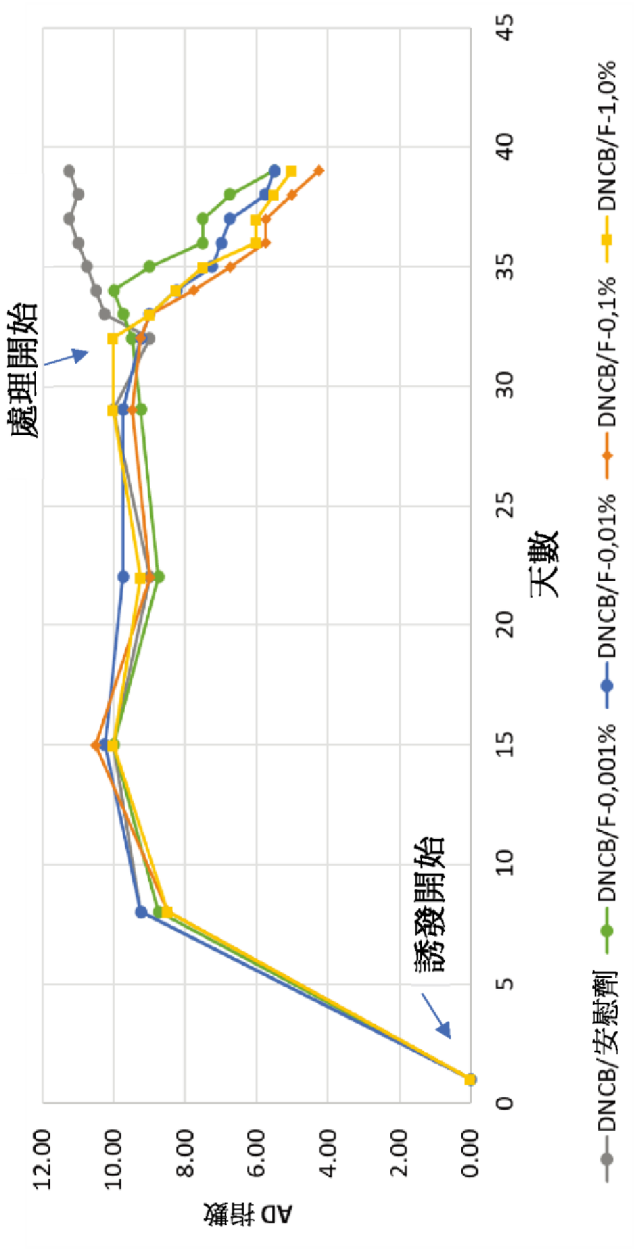
【圖 15B】



【圖 16A】



【圖 16B】


處理開始
誘發開始
AD 指數
天數
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
0.00
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
DNCB/安慰劑
DNCB/F-0,001%
DNCB/F-0,01%
DNCB/F-0,1%
DNCB/F-1,0%

【圖 17】